



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 14 698 T2** 2007.09.13

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 385 570 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 14 698.4**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US02/13792**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 734 124.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/087681**

(86) PCT-Anmeldetag: **30.04.2002**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **07.11.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **04.02.2004**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **13.09.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **13.09.2007**

(51) Int Cl.⁸: **A61M 35/00** (2006.01)

A61N 1/32 (2006.01)

A61N 1/37 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

287521 P **30.04.2001** **US**

(73) Patentinhaber:

Medtronic, Inc., Minneapolis, Minn., US

(74) Vertreter:

**Hössle Kudlek & Partner, Patentanwälte, 70173
Stuttgart**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:

**LAPORTE, Steve, Arden Hills, MN 55112, US;
HALLER, Markus, St. Louis, MN 55416, US;
HOOPER, J., William, Lake Elmo, MN 55042, US;
LENT, S., Mark, Brooklyn Park, MN 55433, US;
RIFF, M., Kenneth, Orono, MN 55391, US; HERUTH,
T., Kenneth, Edina, MN 55424, US; OLSEN, M.,
James, Plymouth, MN 55442, US**

(54) Bezeichnung: **IMPLANTIERBARE MEDIZINISCHE VORRICHTUNG UND PFLASTERSYSTEM**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

VERWANDTE ANMELDUNGEN

[0001] Diese Anmeldung beansprucht die Priorität der am 30. April 2001 eingereichten vorläufigen US-Patentanmeldung mit der Anmeldenummer 60/287 521.

GEBIET DER ERFINDUNG

[0002] Die vorliegende Erfindung betrifft im allgemeinen medizinische Vorrichtungen. Die Erfindung betrifft insbesondere ein System, ein Verfahren und eine Vorrichtung in Bezug auf ein Pflaster (Patch) zum Zuführen einer therapeutischen Substanz, das so an einem Patienten anbringbar ist, dass es in Kontakt mit der Haut des Patienten steht, wobei das Pflaster das Zuführen der therapeutischen Substanz zu dem Patienten auf der Grundlage von Informationen koordiniert, die in Bezug auf den Betrieb einer implantierten Vorrichtung in dem Patienten empfangen werden, wie in Anspruch 1 definiert ist.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0003] Eine periphere Speicherpflastervorrichtung zur Anbringung an der Haut eines Patienten wurde bereits früher offenbart. In dem US-Patent 6 200 265 von Walsh u.a., auf das hiermit verwiesen sei, ist ein solches Speicherpflaster offenbart, das eine hohe Speicherkapazität zum Speichern von von einer implantierbaren medizinischen Vorrichtung hochgeladenen physiologischen Daten aufweist.

[0004] Weiterhin sind in früheren Patenten verschiedene transdermale Arzneimittelzuführungsvorrichtungen erörtert. Beispielsweise ist in dem US-Patent 5 135 480 von Bannon u.a. eine transdermale Arzneimittelzuführungsvorrichtung offenbart. Insbesondere betrifft die Erfindung von Bannon eine transdermale Vorrichtung mit einer abnehmbar angebrachten Elektrode, die eine erste Fläche, die für den Kontakt mit der menschlichen Haut eingerichtet ist und durch die eine in der Elektrode enthaltene Arzneimittelsubstanz unter dem Einfluss einer iontophoretischen oder elektroosmotischen Kraft zur Haut überführt wird, und eine zweite Fläche, die elektrisch leitend ist, aufweist, wobei die Elektrode bei der Verwendung eine in Kontakt mit der Haut stehende Oberfläche im Bereich von 0,1 bis 30 cm² und ein in einem hydrophilen Medium bei einer Konzentration im Bereich von 0,1 bis 15 (w/v) auf der Grundlage des hydrophilen Mediums gelöstes oder dispergiertes Arzneimittel aufweist.

[0005] Frühere Offenbarungen schlossen auch die Verwendung einer implantierten medizinischen Vorrichtung als eine Netzwerkvorrichtung mit einem Endergebnis der Zufuhr eines Arzneimittels zu einem

Patienten ein. In dem europäischen Patent 1 022 035 von Arent ist eine Netzwerkvorrichtung offenbart, die in eine Person implantiert werden kann. Die Vorrichtung ist konfiguriert, um über ein internes drahtloses Netzwerk oder über ein externes Computernetzwerk zu kommunizieren. Gemäß einer Ausführungsform weist die Vorrichtung eine interne Schnittstelle auf, die in physiologischer Kommunikation mit der Person steht. Die interne Schnittstelle ist mit einem Prozessor gekoppelt und dazu konfiguriert, Signale zu einem Prozessor zu senden. Der Prozessor ist konfiguriert, um die Signale zu empfangen und zu verarbeiten, und er ist überdies konfiguriert, um über ein Computernetzwerk mit einer anderen solchen Vorrichtung zu kommunizieren. Solche Vorrichtungen können verwendet werden, um den physiologischen Zustand des Wirts zu überwachen und Informationen in Bezug auf diesen Zustand zu übermitteln, natürliche und/oder künstliche Organe und Prothesenvorrichtungen zu überwachen und/oder zu steuern und/oder Medikamente zu verabreichen. Die Arzneimittelzufuhr wird durch einen getrennten Arzneimittelvorratsbehälter und eine intravenöse Leitung oder durch eine andere implantierte Vorrichtung bewerkstelligt.

[0006] Wie aus dem voranstehend erwähnten Stand der Technik ersichtlich ist, ist eine Therapie mit einer therapeutischen Substanz in Zusammenhang mit den Aktivitäten und Informationen, die von einer implantierten medizinischen Vorrichtung erhalten werden, eine wichtige Überlegung bei der Gesamtbehandlung eines Patienten. Es besteht jedoch ein Bedarf an einem System, einer Vorrichtung und einem Verfahren, wobei eine Vorrichtung in Kontakt mit der Haut an dem Körper befestigt ist und diese Vorrichtung dem Patienten eine therapeutische Substanz zuführt, während ermöglicht wird, dass der Patient beweglich bleibt. Wenngleich die Beweglichkeit durch eine zweite implantierte Arzneimittelzuführungsvorrichtung erreicht werden könnte, ist es erwünscht, die Komplikationen und die Invasivität einer zweiten implantierten Vorrichtung für das Speichern und die Zufuhr der therapeutischen Substanz zu vermeiden.

[0007] Die WO-A-01-28609 offenbart ein Arzneimittelzuführungssystem, bei dem eine externe transdermale Arzneimittelzuführungsvorrichtung mit einer implantierten Herzvorrichtung über eine Funkfrequenzverbindung, d.h. durch Telemetrie, kommuniziert, wodurch die Abgabe des Arzneimittels gesteuert wird. Die Arzneimittelzuführungsvorrichtung kann auch auf eine physiologische Wirkung der Arzneimittelzufuhr reagieren.

KURZBESCHREIBUNG DER ZEICHNUNG

[0008] **Fig. 1** ist eine Schemazeichnung einer Ausführungsform des Systems gemäß den Grundgedan-

ken der Erfindung.

[0009] [Fig. 2](#) ist eine Schemazeichnung einer Ausführungsform eines Pflasters zum Zuführen einer therapeutischen Substanz gemäß den Grundgedanken der Erfindung.

[0010] [Fig. 3](#) ist eine Schemazeichnung einer Ausführungsform des Systems gemäß der Erfindung.

[0011] [Fig. 4](#) ist eine perspektivische Teilansicht von oben einer anderen Ausführungsform des Pflasters gemäß den Grundgedanken der Erfindung.

[0012] [Fig. 5](#) ist eine perspektivische Ansicht der Ausführungsform des Pflasters der [Fig. 4](#) von unten.

[0013] [Fig. 6](#) ist eine perspektivische Ansicht der Ausführungsform des Pflasters der [Fig. 4](#) und [Fig. 5](#) von oben.

[0014] [Fig. 7](#) zeigt eine Permanentmagnet-Solenoidpumpe der in [Fig. 4](#) dargestellten Ausführungsform des Pflasters.

[0015] [Fig. 8](#) zeigt eine Einzelteilansicht der Permanentmagnet-Solenoidpumpe der Ausführungsform aus [Fig. 7](#).

[0016] [Fig. 9](#) zeigt eine Einzelteilansicht eines Pumpenkolbens für eine Ausführungsform einer Permanentmagnet-Solenoidpumpe mit drei Spulen für die Ausführungsform des Pflasters der [Fig. 4](#).

[0017] [Fig. 10](#) zeigt eine isometrische Schnittansicht eines Pumpenkolbens für eine Ausführungsform einer Permanentmagnet-Solenoidpumpe mit drei Spulen für die Ausführungsform des Pflasters der [Fig. 4](#).

[0018] [Fig. 11](#) zeigt eine Schnittansicht eines Pumpenkolbens für eine Ausführungsform einer Permanentmagnet-Solenoidpumpe mit drei Spulen für die Ausführungsform des Pflasters der [Fig. 4](#).

[0019] [Fig. 12](#) zeigt eine isometrische Schnittansicht einer Ausführungsform einer Permanentmagnet-Solenoidpumpe mit zwei Spulen für die Ausführungsform des Pflasters der [Fig. 4](#).

[0020] [Fig. 13](#) zeigt eine Schnittansicht einer Ausführungsform einer Permanentmagnet-Solenoidpumpe mit zwei Spulen für die Ausführungsform des Pflasters der [Fig. 4](#).

[0021] [Fig. 14a](#) und [Fig. 14b](#) zeigen einen Pumpenkolben mit einer alternativen Ausführungsform eines Kolbenströmungswegs für die Ausführungsform des Pflasters der [Fig. 4](#).

[0022] [Fig. 15](#) eine Ausführungsform eines Auslassventils für die Ausführungsform des Pflasters aus [Fig. 4](#).

[0023] [Fig. 16](#) zeigt eine Schemazeichnung einer Ausführungsform einer Permanentmagnet-Solenoidpumpe mit zwei Spulen für die Ausführungsform des Pflasters der [Fig. 4](#).

[0024] [Fig. 17](#) zeigt Schemazeichnung einer Ausführungsform einer Permanentmagnet-Solenoidpumpe mit zwei Spulen mit Permanentmagnet-Polstücken für die Ausführungsform des Pflasters der [Fig. 4](#).

[0025] [Fig. 18](#) zeigt Schemazeichnung einer Ausführungsform einer Permanentmagnet-Solenoidpumpe mit drei Spulen für die Ausführungsform des Pflasters der [Fig. 4](#).

[0026] [Fig. 19](#) zeigt Schemazeichnung einer Ausführungsform einer Permanentmagnet-Solenoidpumpe mit drei Spulen mit Permanentmagnet-Polstücken für die Ausführungsform des Pflasters aus [Fig. 4](#).

[0027] [Fig. 20](#) zeigt Flussdiagramm eines Verfahrens zum Betreiben einer Ausführungsform einer Vorrichtung zum Zuführen einer therapeutischen Substanz mit einem Permanentmagnetsolenoid für die Ausführungsform des Pflasters der [Fig. 4](#).

[0028] [Fig. 21](#) stellt eine andere Ausführungsform des Pflasters dar, das in bidirektionaler Kommunikation mit einer implantierten medizinischen Vorrichtung steht.

[0029] [Fig. 22](#) zeigt eine externe Programmiereneinrichtung oder eine ferne Heimvorrichtung, wie sie zum Hochladen und Herunterladen von Daten sowohl mit dem Pflaster als auch der implantierten medizinischen Vorrichtung für die Ausführungsform der [Fig. 21](#) verwendet wird.

[0030] [Fig. 23](#) stellt einen Aspekt des Fernkommunikations- und -überwachungssystems der Ausführungsform der [Fig. 21](#) dar.

[0031] [Fig. 24](#) ist ein schematisches Blockdiagramm eines automatischen atrialen Kardioverter- und Schmerzlinderungssystems der Ausführungsform der [Fig. 21](#) gemäß der vorliegenden Erfindung, wobei die automatische Ausführung einer Therapie mit einem schmerzlindernden Arzneimittel verwendet wird.

[0032] [Fig. 25](#) veranschaulicht ein anderes als Beispiel dienendes Pflaster zur Zuführung einer therapeutischen Substanz.

[0033] [Fig. 26](#) ist ein schematisches Blockdiagramm eines Arzneimittelzuführungssystems.

[0034] [Fig. 27](#) stellt ein logisches Ablaufdiagramm hoher Ebene der Ausführungsform der [Fig. 21](#) gemäß der vorliegenden Erfindung dar

[0035] Die Ausführungsformen, bei denen die Arzneimittelzufuhr ausschließlich auf Telemetrie beruht, fallen nicht unter die Erfindung.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0036] Bevorzugte Ausführungsformen dieser Erfindung sehen eine Vorrichtung oder ein System vor, worin ein intelligentes äußeres Infusionspflaster, das an der Haut eines Patienten angebracht ist, Informationen von einer implantierbaren medizinischen Vorrichtung empfängt und eine therapeutische Substanz auf der Grundlage der Informationen infundiert.

[0037] Ein Pflaster bzw. Patch ist als eine Vorrichtung definiert, die konfiguriert ist, sich außerhalb des Körpers zu befinden, es schließt jedoch auch die Möglichkeit ein, sich teilweise innerhalb des Körpers zu befinden (ein Pflaster kann beispielsweise eine Nadel aufweisen, die durch die Haut hindurchdringt), wobei die Vorrichtung konfiguriert ist, sich in Kontakt mit der Haut des Patienten zu befinden. Beispielsweise kann ein Pflaster an die Haut des Patienten angeklebt werden, es kann über einen Streifen, beispielsweise mit einer Armbanduhr, in Kontakt gehalten werden, es kann ein um den Finger eines Patienten getragener Ring sein, oder es kann über einen größeren Streifen befestigt sein, der um den Rumpf oder einen anderen Körperteil eines Patienten getragen wird.

[0038] Das Pflaster kann an jeder beliebigen Stelle eines Patienten, an dem es die nötigen Informationen empfangen kann, um eine Bestimmung zum Zuführen einer therapeutischen Substanz zu dem Patienten vorzunehmen und die therapeutische Substanz vorteilhafterweise zuzuführen, an der Haut des Patienten befestigt sein. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform befindet sich das Pflaster in der Nähe des Orts der implantierten Vorrichtung, um die Fähigkeit zu maximieren, die Informationen am besten zu empfangen. Jedoch ist jede beliebige Stelle des Pflasters akzeptierbar, solange das Pflaster die Informationen empfangen kann.

[0039] Durch dieses Zusammenspiel bzw. diese Interaktion aus der Ferne kann das externe Pflaster Herzdaten, neurologische Daten oder andere physiologische Patientendaten, worauf die implantierte medizinische Vorrichtung Zugriff hat, lesen und das externe Pflaster für das Zuführen der therapeutischen Substanz programmieren. Zu den Ereignissen kön-

nen Therapien gehören, die eine Arzneimittelverabreichung und eine elektrische Stimulation für Schmerzen, eine atriale Fibrillation (AF), ein Herzversagen (HF), die Parkinsonsche Krankheit, Epilepsie usw. kombinieren, wobei eine physiologische Eingabe von der implantierten Vorrichtung fortlaufend oder periodisch erhalten wird und anschließend das Zuführen von Lösungen gesteuert wird, die entweder schmale therapeutische Indizes, strenge Anforderungen an die Therapiebefolgung durch Patienten oder Anforderungen einer schnellen Zufuhr bei einer Ereigniserkennung (beispielsweise einer Ischämie) aufweisen.

[0040] Verschiedene bevorzugte Ausführungsformen dieses Systems und dieses Verfahrens können zur Zufuhr von antiarrhythmischen Arzneimitteln, diuretischen Arzneimitteln, Vasodilatoren, Muskelrelaxationsmitteln, Schmerzmitteln, gerinnungshemmenden Arzneimitteln, Blutverdünnern, Arzneimitteln gegen epileptische Anfälle, naturitischen Peptiden, Insulin und jeder anderen therapeutischen Substanz verwendet werden, deren Verabreichung verbessert werden würde, falls die Zufuhr optimal zeitlich mit dem Empfang physiologischer Informationen von einer implantierbaren medizinischen Vorrichtung synchronisiert werden könnte.

[0041] [Fig. 1](#) ist ein Blockdiagramm eines medizinischen Therapiesystems, welches eine implantierte medizinische Vorrichtung **30** und ein Pflaster **32** zur Anbringung an der Haut eines Patienten aufweist. Die implantierte medizinische Vorrichtung (IMD) **30** kann eine beliebige implantierte medizinische Vorrichtung zum Bereitstellen einer Therapie für einen Patienten oder zum Überwachen physiologischer Informationen über einen Patienten oder zum Bereitstellen sowohl von Therapie- als auch von Überwachungsfunktionen sein. Beispielsweise kann die IMD **30** eine beliebige der folgenden Vorrichtungen sein, ohne jedoch darauf beschränkt zu sein: ein Schrittmacher, ein Defibrillator, ein Kardioverter, ein Schrittmacher/Kardioverter/Defibrillator (PCD), eine Sauerstoffmessvorrichtung, ein Nervenstimulator, ein Gehirnstimulator, ein Muskelstimulator, eine Infusionspumpe, eine Arzneimittelzuführungsvorrichtung, eine Überwachungsvorrichtung, eine Vorrichtung zum Unterstützen des linken Ventrikels oder eine gesamte künstliche Herzvorrichtung.

[0042] Die IMD **30** kann Kommunikationsfähigkeiten zum Kommunizieren mit dem Pflaster **32** aufweisen. Diese Kommunikationsfähigkeiten können ein Telemetriesystem oder ein anderes System zur Kommunikation mit einer medizinischen Vorrichtung einschließen.

[0043] Die IMD **30** kann auch einen Sensor **31** zum Messen physiologischer Bedingungen des Patienten aufweisen. Der Sensor **31** kann folgendes messen:

die Temperatur, die Sauerstoffsättigung, den Blutdruck, das Aktivitätsniveau, die Lungenfeuchtigkeit, das Glucoseniveau, die Impedanz, das EKG, die Herzfrequenz, die Atemfrequenz, das EMG, das EEG, die Position des Patienten und eine Vielzahl anderer physiologischer Bedingungen, die für die Zufuhr einer therapeutischen Substanz in der Art eines Arzneimittels relevant sind. Viele verschiedene Sensortypen zum Messen der voranstehend erwähnten Bedingungen sind auf dem Fachgebiet bekannt.

[0044] Das Pflaster **32** weist ein Kommunikationsmodul **34**, ein Steuermodul **36** und ein Zuführungsmodul **38** auf. Das Pflaster **32** weist einen Sensor **33** auf, durch den es Informationen in Bezug auf die implantierte Vorrichtung und/oder den physiologischen Zustand bzw. die physiologische Bedingung durch Messen bzw. Wahrnehmen im Gegensatz zur Telemetrie oder in Kombination mit Telemetrieinformationen erhalten kann. Das Pflaster **32** ist zur Befestigung am Körper des Patienten konfiguriert, so dass es die Haut berührt, um für Beweglichkeit zu sorgen. Die Befestigung des Pflasters **32** an der Haut des Patienten kann durch Klebstoffe, Streifen oder andere bekannte Mittel erfolgen.

[0045] Das Kommunikationsmodul **34** stellt Telemetrie- oder andere Kommunikationsfähigkeiten bereit, die es dem Pflaster **32** erlauben, mit der IMD **30** zu kommunizieren.

[0046] Das Steuermodul **36** bewirkt das Steuern des Betriebs des Pflasters **32**, einschließlich der Steuerung der Funktionen zur Zufuhr der therapeutischen Substanz.

[0047] Das Zuführungsmodul **38** weist einen Vorratsbehälter zum Vorhalten der therapeutischen Substanz und Mittel zum Zuführen der therapeutischen Substanz, um die therapeutische Substanz dem Patienten in einer geeigneten Menge bereitzustellen, auf.

[0048] Das Pflaster **32** kann wahlweise die Fähigkeit aufweisen, mit Systemen außerhalb des Patienten zu kommunizieren. Beispielsweise kann das Pflaster **32** mit einem Netzwerk kommunizieren, das wiederum mit dem Internet kommuniziert. Ärzte, Patienten und andere können dann auf beliebige Informationen zugreifen, die als nützlich angesehen werden. Weiterhin können Daten zum Speichern und zur Überprüfung heruntergeladen werden.

[0049] Das Pflaster **32** kann wahlweise die Fähigkeit aufweisen, dem Patienten, dem Arzt oder anderen Personen durch einen Indikator **40** einen Hinweis in Bezug auf den Zustand des Patienten zu geben. Der Indikator **40** kann sich am Pflaster **32** befinden, oder er kann sich an einer anderen Stelle befinden und durch Telemetrie oder andere Mittel zur Kommu-

nikation mit einer medizinischen Vorrichtung mit dem Pflaster kommunizieren.

[0050] Eine Ausführungsform der Erfindung kann bei einer Therapie zum Verabreichen einer therapeutischen Substanz an einen Patienten, der eine implantierte medizinische Vorrichtung aufweist, verwendet werden. Das Verfahren beinhaltet das Befestigen eines die therapeutische Substanz enthaltenden Pflasters **32** am Körper des Patienten, so dass das Pflaster die Haut des Patienten berührt. Das Verfahren kann überdies das Erzeugen eines Signals von der IMD **30** beinhalten. In Reaktion auf das von der medizinischen Vorrichtung erzeugte Signal verabreicht das Pflaster dann die therapeutische Substanz an den Patienten.

[0051] Nachstehend werden zahlreiche spezifischere Therapiebeispiele der voranstehenden Ausführungsform der Erfindung bereitgestellt. Es ist jedoch zu verstehen, dass die Aufnahme dieser Beispiele den Schutzzumfang der vorliegenden Erfindung nicht einschränken soll.

[0052] Für den Krankheitszustand einer Hypertension oder einer Hypotension ist der wahrscheinliche Parameter, der von der implantierten medizinischen Vorrichtung gemessen wird, der Blutdruck. Der Blutdruck kann durch die implantierte Hämodynamiküberwachungseinrichtung Chronicle[®] von Medtronic, Inc. überwacht werden. Es können auch andere Blutdruck-Überwachungseinrichtungen verwendet werden.

[0053] Wenn ein hoher Blutdruck durch die implantierte Überwachungseinrichtung oder eine andere Vorrichtung festgestellt wird, werden diese Informationen durch Telemetrie oder eine andere drahtlose Kommunikation zur externen Pflastervorrichtung gesendet. Die externe Pflastervorrichtung bestimmt, ob dem Patienten eine therapeutische Substanz zuzuführen ist und wie viel der therapeutischen Substanz zuzuführen ist.

[0054] Einige Arzneimittel, die zum Behandeln einer Hypertension oder einer Hypotension verwendet werden können, umfassen diuretische Arzneimittel, wie Furosemid und Bumentanid, Betablocker, wie Propranolol und Metoprolol, und Vasodilatoren, wie Nitroglycerin und Isosorbid. Der Schutzzumfang dieser Erfindung ist jedoch nicht durch die Verwendung der hier angeführten Arzneimittel eingeschränkt. Sicherlich werden beliebige Arzneimittel, die eine therapeutische Wirkung auf eine Hypertension oder Hypotension haben oder die eine Wirkung auf irgendwelche negative Wirkungen der Behandlung durch die implantierte Vorrichtung haben oder die in der Zukunft entwickelt werden, für die Verwendung durch diese Erfindung erwogen.

[0055] Für den Krankheitszustand der Epilepsie und der damit verbundenen Anfälle ist der wahrscheinliche Parameter, der von der implantierten medizinischen Vorrichtung gemessen wird, das elektrische Potential des Gehirns, das häufig in einem Elektroenzephalogramm (EEG) aufgezeichnet wird. Das elektrische Potential des Gehirns kann durch an der Kopfhaut oder an anderen Stellen in der Nähe des Gehirns angebrachte Elektroden gemessen werden. Elektrische Potentiale im Gehirn können auch durch Leitungen für die tiefe Gehirnstimulation ("deep brain stimulation leads" – DBS leads) oder Kortexoberflächenelektroden gemessen werden. In diesem Fall ist die wahrscheinlich implantierte medizinische Vorrichtung ein Nervenstimulator. Es können jedoch auch andere implantierte Vorrichtungen, die die Fähigkeit haben, elektrische Potentiale des Gehirns zu messen, verwendet werden.

[0056] Wenn die epileptische Aktivität von der implantierten medizinischen Vorrichtung antizipiert, vorhergesagt oder erfasst wird, werden diese Informationen durch Telemetrie oder andere drahtlose Kommunikation zur externen Pflastervorrichtung gesendet. Die externe Pflastervorrichtung bestimmt, ob dem Patienten ein Arzneimittel zuzuführen ist und wie viel des Arzneimittels zuzuführen ist.

[0057] Einige Arzneimittel, die zur Epilepsitherapie verwendet werden können, umfassen Phenytoin und Conantokin-G. Der Schutzzumfang dieser Erfindung ist jedoch nicht durch die Verwendung der hier angeführten Arzneimittel beschränkt. Sicherlich werden beliebige Arzneimittel, die eine therapeutische Wirkung auf die epileptische Anfallsaktivität haben oder die eine Wirkung auf irgendwelche negative Wirkungen der Behandlung durch die implantierte Vorrichtung haben oder die in der Zukunft entwickelt werden, für die Verwendung durch diese Erfindung erwogen.

[0058] Für den Krankheitszustand der Diabetes, einschließlich einer Hyperglykämie und einer Hypoglykämie, ist der wahrscheinliche Parameter, der gemessen wird, das Glucoseniveau in dem Blut oder Gewebe. Das Glucoseniveau kann durch viele wohlbekanntes Verfahren und Vorrichtungen, einschließlich beispielsweise der Verwendung einer implantierten Glucoseüberwachungseinrichtung, gemessen werden.

[0059] Wenn die implantierte Glucoseüberwachungseinrichtung eine Hyperglykämie wahrnimmt, sendet sie diese Informationen durch Telemetrie oder andere drahtlose Kommunikation zur externen Pflastervorrichtung. Die externe Pflastervorrichtung bestimmt, ob dem Patienten Insulin oder Glukagone zuzuführen sind. Für den Fall einer Hyperglykämie führt die externe Pflastervorrichtung dem Patienten Insulin zu. Für den Fall einer Hypoglykämie führt die externe Pflastervorrichtung dem Patienten Glukagone zu.

[0060] Für den Krankheitszustand einer ischämischen Herzkrankheit ist der wahrscheinliche Parameter, der gemessen wird, durch die Herzfrequenz oder Arrhythmien gegeben. Die Herzfrequenz kann beispielsweise durch eine Schrittmacherleitung gemessen werden.

[0061] Wenn der implantierte Schrittmacher eine Herzfrequenz oberhalb eines bestimmten Punkts misst, sendet der Schrittmacher diese Informationen durch Telemetrie oder andere drahtlose Kommunikation zum externen Pflaster. Das externe Pflaster bestimmt, ob dem Patienten Nitrate/BNP, biologische Mittel oder Peptide zuzuführen sind.

[0062] Für den Krankheitszustand des Herzinfarkts ist der wahrscheinliche Parameter, der von der implantierten medizinischen Vorrichtung gemessen wird, durch Abnormitäten im EKG gegeben. Das EKG kann durch viele bekannte Verfahren und Vorrichtungen gemessen werden, einschließlich beispielsweise eines implantierten Schrittmachers oder Sensors in der Art eines implantierten Schleifenaufzeichnungsgeräts Reveal™.

[0063] Wenn der implantierte Schrittmacher oder die implantierte Überwachungsvorrichtung Abnormitäten in dem EKG feststellt, sendet die implantierte Vorrichtung diese Informationen durch Telemetrie oder andere drahtlose Kommunikation zum externen Pflaster. Das externe Pflaster bestimmt, ob dem Patienten ein gerinnungshemmendes Mittel, wie Heparin, oder ein Gewebefibrinolytikum (TPA) oder ein antiarrhythmisches Arzneimittel zuzuführen ist.

[0064] Die Erfindung kann bei einem Verfahren zum Verabreichen einer therapeutischen Substanz an einen Patienten in Reaktion auf Messwerte der physiologischen Reaktion des Patienten auf eine von einer implantierten Vorrichtung vorgenommene Handlung verwendet werden. Das Verfahren beinhaltet das Befestigen eines die therapeutische Substanz enthaltenden Pflasters an dem Patienten, so dass sich das Pflaster in Kontakt mit der Haut des Patienten befindet, und einen Sensor zum Messen einer physiologischen Reaktion auf die von der medizinischen Vorrichtung vorgenommene Handlung. Das Verfahren beinhaltet weiter das Messen der physiologischen Reaktion auf die von der implantierten medizinischen Vorrichtung vorgenommene Handlung mit dem Sensor. Das Verfahren beinhaltet auch das Verabreichen der therapeutischen Substanz an den Patienten in Reaktion auf die vom Sensor gemessene Reaktion.

[0065] Ein spezifischeres Beispiel der Therapie gemäß der voranstehend erwähnten alternativen Ausführungsform betrifft eine Atemdepression in Reaktion auf die Zufuhr von Morphium. In diesem Beispiel ist die implantierte medizinische Vorrichtung eine im-

plantierte Arzneimittelpumpe in der Art der von Medtronic, Inc. hergestellten implantierbaren Arzneimittelpumpe Synchromed®. Die implantierte Arzneimittelpumpe kann zum Abgeben eines Opioids, wie Morphin, Fentanyl, Sufentanil und Hydromorphon, an das Rückenmark verwendet werden. Patienten, die Morphin einnehmen, können eine Atemdepression als eine Nebenwirkung spüren. Falls daher das Pflaster eine Atemfrequenz misst, die unter der normalen liegt, kann es mit der Abgabe eines Schmerzmittelantagonisten an den Patienten reagieren. Der Schmerzmittelantagonist wirkt den Wirkungen des Morphiums oder eines anderen Opioids entgegen. Ein Beispiel eines Schmerzmittelantagonisten ist Naloxon. Eine Atemdepression kann auch über das Pflaster gemessen werden, indem Parameter, wie die Herzfrequenz, die Temperatur, die Aktivität, das galvanische Ansprechen usw., gemessen werden. Alternativ sei darauf hingewiesen, dass die Atemfrequenz auch direkt durch die IMD gemessen werden könnte und zu dem Pflaster übermittelt werden könnte.

[0066] Ein anderes Beispiel einer Therapie, bei der das Pflaster die physiologische Reaktion auf die von der IMD ausgeführte Handlung misst, betrifft die Zufuhr des Arzneimittels Bupivacain. In dem Beispiel einer Zufuhr des Arzneimittels Bupivacain durch eine implantierte Arzneimittelpumpe kann eine Kardiotoxizität auftreten, die zu einer höheren und dann zu einer sehr niedrigen Herzfrequenz führt. Das Pflaster könnte diese höheren und dann niedrigeren Herzfrequenzen erkennen und einen Vasodilatator, wie Epinephrin, infundieren.

[0067] Die Erfindung kann bei einer Therapie zum Verabreichen einer therapeutischen Substanz an einen Patienten, der eine implantierte medizinische Vorrichtung aufweist, verwendet werden. Das Verfahren beinhaltet das Befestigen eines eine therapeutische Substanz enthaltenden Pflasters **32** mit einem Sensor **33** an den Patienten, so dass das Pflaster die Haut des Patienten berührt. Das Verfahren beinhaltet weiter das Messen der von der implantierten medizinischen Vorrichtung vorgenommenen Handlung mit dem Sensor und das Verabreichen der therapeutischen Substanz an den Patienten, in Reaktion auf die vom Sensor gemessene Handlung.

[0068] Die Erfindung kann bei einer Therapie zum Verabreichen einer therapeutischen Substanz an einen eine implantierte medizinische Vorrichtung, die dazu eingerichtet ist, eine Handlung an dem Patienten vorzunehmen, aufweisenden Patienten verwendet werden. Das Verfahren beinhaltet das Befestigen eines die therapeutische Substanz enthaltenden Pflasters an dem Patienten, so dass das Pflaster die Haut des Patienten berührt. Das Pflaster weist einen Sensor auf, um zu bestimmen, ob die medizinische Vorrichtung eine Handlung an dem Patienten vorge-

nommen hat. Bei dem Verfahren wird weiter mit dem Sensor bestimmt, ob die medizinische Vorrichtung eine Handlung an dem Patienten vorgenommen hat. Bei dem Verfahren wird weiter die therapeutische Substanz, in Reaktion auf die im Bestimmungsschritt ausgeführte Bestimmung, an den Patienten verabreicht.

[0069] Eine Ausführungsform des Pflasters **32** zum Zuführen einer therapeutischen Substanz ist das in [Fig. 2](#) dargestellte Pflaster **45**. Das Pflaster **45** umfasst eine Antenne **47** für Telemetrieanwendungen, eine integrierte Schaltung **49**, eine Batterie **51**, ein Ventil **53**, einen Arzneimittelvorratsbehälter **55** und ein Arzneimittelantriebsmittel **57**.

[0070] Eine Ausführungsform eines Systems weist ein Pflaster **59** und eine implantierte medizinische Vorrichtung **61** auf. Die implantierte medizinische Vorrichtung **61** weist einen Therapieblock **63** und einen Kommunikationsblock **65** auf. Der Therapieblock **63** ist konfiguriert, um an dem Körper des Patienten eine Therapie auszuführen. Das Pflaster **59** weist einen Kommunikationsblock **67** zur Kommunikation mit der implantierten medizinischen Vorrichtung **61**, einen Messblock bzw. Wahrnehmungsblock **69** mit einem Sensor, um Bedingungen in dem Körper messen zu können, einen Therapiesteuerblock **71**, einen Leistungsverwaltungsblock **73** zum Verwalten der Leistungsressourcen auf dem Pflaster, einen Patientensteuerblock **75** und Zusatzblöcke **77** auf.

[0071] Verschiedene Mittel zum Zuführen der therapeutischen Substanz von dem Vorratsbehälter an dem Pflaster zu dem Patienten werden für diese Erfindung erwogen, welche eine Subkutankanüle, einen Zugangsport eines implantierten Katheters und die Iontophorese einschließen, jedoch nicht darauf beschränkt sind.

[0072] Es sei auch bemerkt, dass das erfindungsgemäße Pflaster oder ein Teil des Pflasters einmal verwendbar sein kann. Beispielsweise könnte der Vorratsbehälter für die therapeutische Substanz einmal verwendbar sein und durch ein neues Vorratsbehältermodul ersetzt werden, nachdem die therapeutische Substanz verwendet wurde.

Detaillierte als Beispiel dienende Ausführungsform eines Pflasters (Pflaster **130**)

[0073] Eine andere Ausführungsform des Pflasters **32** gemäß der vorliegenden Erfindung wird nun in Zusammenhang mit den [Fig. 4](#) bis [Fig. 20](#) beschrieben. [Fig. 4](#) zeigt ein Pflaster **130** zum Zuführen einer therapeutischen Substanz. Das Pflaster **130** weist ein Gehäuse **141**, einen Vorratsbehälter **142** für die therapeutische Substanz, eine Leistungsquelle **144**, Elektronik **146** und eine Permanentmagnet-Solenoidpumpe **148** auf.

[0074] Die erwähnten Bestandteile des Pflasters können in einem einzigen Gehäuseelement enthalten sein, oder sie können in einem Gehäuse mit zwei Elementen bereitgestellt sein, wie in [Fig. 4](#) dargestellt ist. Bei der Ausführungsform aus [Fig. 4](#) weist das Gehäuse **141** einen Basisabschnitt **110** zur Anordnung angrenzend an die Haut des Patienten (siehe [Fig. 5](#)) sowie zwei obere Gehäuseelemente **112** und **114** auf.

[0075] Der Basisabschnitt **110** ist dazu ausgelegt, angrenzend an den Außenbereich der Hautoberfläche des Patienten angeordnet zu werden. Der Basisabschnitt **110** kann flach sein, oder er kann etwas gekrümmt sein, um sich am Aufbringungspunkt an die Krümmungen des Körpers des Patienten anzupassen.

[0076] Gemäß einer Ausführungsform weist der Basisabschnitt **110** auf der Seite, die der Hautoberfläche benachbart ist, Klebstoff auf, um das Pflaster an der Haut des Patienten zu befestigen. Andere Mittel zum Befestigen des Pflasters **130** in der Art eines Streifens oder Riemens können auch verwendet werden.

[0077] Das obere Gehäuseelement **112** bildet den Vorratsbehälter **142**, der dazu konfiguriert ist, eine therapeutische Substanz **136** aufzunehmen, und es können dabei Geometrien in der Art eines Metallbalgs, einer Polymertasche und dergleichen verwendet werden. Der Vorratsbehälter **142** für die therapeutische Substanz weist einen Vorratsbehälterauslass **152** auf und kann eine Trennwand **140** zum Wiederauffüllen des Vorratsbehälters **142** aufweisen. Das Pflaster **130** infundiert die therapeutische Substanz **136** mit einer programmierten Rate in einen Patienten.

[0078] Eine therapeutische Substanz **136** ist ein Produkt oder eine Substanz, das oder die eine therapeutische Wirkung haben soll, wie pharmazeutische Zusammensetzungen, genetische Materialien, biologische Materialien und andere Substanzen. Pharmazeutische Zusammensetzungen sind chemische Formulierungen, die eine therapeutische Wirkung haben sollen, wie krampflösende Mittel, Analgetika, Schmerzmittel, chemotherapeutische Mittel und dergleichen. Genetische Materialien sind Substanzen, die eine direkte oder indirekte genetische therapeutische Wirkung haben sollen, wie genetische Vektoren, genetische Regulatorelemente, genetische strukturelle Elemente, DNA und dergleichen. Biologische Materialien sind Substanzen, die lebende Materie sind oder von lebender Materie abgeleitet sind und eine therapeutische Wirkung haben sollen, wie Stammzellen, Thrombozyten, Hormone, biologisch hergestellte Chemikalien und dergleichen. Andere Substanzen sind Substanzen, die eine therapeutische Wirkung haben sollen, sich jedoch nicht leicht klassifizieren lassen, wie Salzlösung, Fluoroskopie-

mittel und dergleichen.

[0079] Die Leistungsquelle **144** ist in dem Gehäuseelement **114** des Gehäuses **141** aufgenommen. Die Leistungsquelle **144** ist ausgewählt, um die Solenoidpumpe **148** und die Elektronik **146** zu betreiben, und ist beispielsweise eine Lithiumionen-(Li+)-Batterie, ein Kondensator und dergleichen. Die Elektronik **146** ist mit der Leistungsquelle **144** verbunden und weist typischerweise einen Speicher und eine Steuereinrichtung auf. Die Steuereinrichtung kann eine Zustandsmaschine in Gestalt einer anwendungsspezifischen integrierten Schaltung (ASIC) oder ein Gate-Array sein oder einen Mikroprozessor aufweisen. Die Elektronik **146** ist konfiguriert, um die Infusionsrate der Solenoidpumpe **148** zu steuern, und sie kann konfiguriert sein, um viele andere Merkmale, wie Patientenalarme und dergleichen, zu betätigen. Die Elektronik **146** kann auch eine Telemetrieschaltungsanordnung aufweisen, die konfiguriert ist, um Informationen zu empfangen und zu senden, wenn die Vorrichtung **130** zum Zuführen der therapeutischen Substanz implantiert ist, um das Programmieren der Infusionsrate zu ermöglichen. Gemäß dieser Ausführungsform ist die Telemetrieantenne **116** am Basisabschnitt **110** angeordnet. Die Solenoidpumpe **148** ist mit der Elektronik **146** verbunden und mit dem Auslass **152** des Vorratsbehälters für die therapeutische Substanz verbunden und konfiguriert, um die therapeutische Substanz **136** mit einer programmierten Rate aus dem Vorratsbehälter **142** für die therapeutische Substanz durch eine Infusionsnadel **154** zu pumpen.

[0080] Die Infusionsnadel **154** ist zur Einführung durch die Haut eines Patienten konfiguriert, um die therapeutische Substanz in den Körper abzugeben. Bei einer Implementation der Therapie kann das Pflaster **130** vier bis acht Tage lang an der Haut des Patienten befestigt werden, wobei die Nadel durch die Haut eingeführt ist. Verschiedene auf dem Fachgebiet bekannte Verfahren können verwendet werden, um eine Infektion mit einem solchen System zu verhindern.

[0081] In den [Fig. 7](#) bis [Fig. 11](#) ist eine Dreispulenausführungsform der Solenoidpumpe dargestellt. Die Permanentmagnet-Solenoidpumpe **148** weist einen Pumpenzylinder **156**, einen Pumpenkolben **158**, ein Vorspannungselement **160**, ein Einlassventil **162**, ein Auslassventil **164**, einen Permanentmagneten **166**, eine erste Spule **168** und eine zweite Spule **170** auf. Die Solenoidpumpe **148** ist mit der Elektronik **146**, dem Auslass **152** des Vorratsbehälters für die therapeutische Substanz und der Nadel **154** gekoppelt. Die Solenoidpumpe **148** ist dazu konfiguriert, die therapeutische Substanz **136** mit einer programmierten Rate durch die Nadel **154** aus dem Vorratsbehälter **142** zu pumpen.

[0082] Der Pumpenzylinder **156** hat eine Einlassummantelung **172**, eine Auslassummantelung **174**, einen Einlass **176** für die therapeutische Substanz und eine Infusionsnadel **154**. Die Einlassummantelung **172** stellt einen Übergang von dem Pumpenzylinder **156** zu dem Einlass **176** für die therapeutische Substanz dar. Die Auslassummantelung **174** stellt einen Übergang von dem Pumpenzylinder **156** zur Infusionsnadel **154** dar. Der Einlass **176** für die therapeutische Substanz ist mit einem Auslass **152** des Vorratsbehälters für die therapeutische Substanz und mit der Einlassummantelung **172** am Pumpenzylinder **156** verbunden. Manche Ausführungsformen können eine Kolbendichtung **178** aufweisen, die zwischen dem Pumpenzylinder **156** und dem Pumpenkolben **158** angeordnet ist, um den Fluss der therapeutischen Substanz **136** zwischen dem Pumpenkolben **158** und dem Pumpenzylinder **156** zu verringern und andere Funktionen bereitzustellen. Die Kolbendichtung **178** kann konfiguriert sein, um als eine Führung für das Vorspannungselement **160** zu dienen und den Pumpenkolben **158** am Ende des Zurückziehens des Pumpenkolbens **158** für den Ansaughub zu dämpfen. Die Kolbendichtung **178** besteht aus einem elastischen Material mit guten Dichtungseigenschaften, wie Kunstgummi, PTFE, Silikon und dergleichen.

[0083] Der Pumpenkolben **158** ist innerhalb des Pumpenzylinders **156** beweglich und weist ein Kolbeneinlassende **180**, ein Kolbenauslassende **182** und einen Kolbenfluidweg **184** auf. Der Pumpenkolben **158** bildet eine Einlasskammer **186** zwischen dem Pumpenkolben **158** und der Einlassummantelung **172** und eine Pumpenkammer **188** zwischen dem Pumpenkolben **158** und der Auslassummantelung **174**. Die Einlasskammer **186** enthält die therapeutische Substanz **136**, die verschoben wird, wenn sich der Pumpenkolben **158** zurückzieht. Die Pumpenkammer **188** enthält die therapeutische Substanz **136**, die verschoben wird, wenn der Pumpenkolben **158** betätigt wird. Der Kolbenfluidweg **184** ist konfiguriert, um eine Fluidkommunikation zwischen der Einlasskammer **186** und der Pumpenkammer **188** bereitzustellen, die durch das Einlassventil **162** gesteuert wird. Der Kolbenfluidweg **184** kann eine große Vielzahl von Formen in der Art eines zentralen Fluidwegs, eines seitlichen Fluidwegs, eines teilweise zentralen und teilweise seitlichen Fluidwegs und dergleichen annehmen.

[0084] Das Vorspannungselement **160** ist in der Einlasskammer **186** des Pumpenzylinders zwischen dem Pumpenkolben **158** und der Einlassummantelung **172** angeordnet. Das Vorspannungselement **160** übt eine Kraft auf den Pumpenkolben **158** aus, um die therapeutische Substanz **136** durch die Infusionsnadel **154** auszustoßen. Bei manchen Ausführungsformen übt das Vorspannungselement **160** im wesentlichen die einzige Kraft auf den Pumpenkolben **158** aus, um die therapeutische Substanz **136**

durch die Infusionsnadel **154** auszustoßen. Das Vorspannungselement **160** stellt auch eine Kraft bereit, um den Pumpenkolben **158** in einer betätigten Position zu halten, bis er zurückgezogen wird, um das Einlassventil **162** gegen die Auslassummantelung **174** zu dichten, um einen redundanten Schutz vor einem unbeabsichtigten Fluss der therapeutischen Substanz **136** zum Patienten bereitzustellen. Das Vorspannungselement **160** kann eines oder mehrere von einer großen Vielzahl von Vorspannungsstrukturen sein, die ausgewählt sind, um die gewünschte Vorspannungskraft auf den Pumpenkolben **158** auszuüben. Die gewünschte Kraft des Vorspannungselements **160** ist bei einer bestimmten Ausführungsform die Kraft, die erforderlich ist, um jegliche Reibungsverluste während des Ausstoßhubs des Pumpenkolbens **158** zu überwinden und Druck zum Öffnen des Auslassventils **164** zu erzeugen. Einige spezifische Ausführungsformen des Vorspannungselements **160** umfassen eine Feder, eine Schraubenfeder und dergleichen.

[0085] Das Einlassventil **162** wird an dem Auslassende **182** des Pumpenkolbens getragen. Das Einlassventil **162** kann durch eine Vielzahl von Einlassventilen **162** gegeben sein, beispielsweise durch ein Klappenventil, ein Ringklappenventil, ein Kugelventil, ein Reed-Ventil, ein Entenschnabelventil, ein Teller-ventil und dergleichen. Das Auslassventil **164** ist in der Auslassummantelung **174** gehalten und mit der Infusionsnadel **154** verbunden. Das Auslassventil **164** verbessert die Sicherheit der Solenoidpumpe **148**, indem ein unbeabsichtigter Fluss der therapeutischen Substanz **136** im wesentlichen verhindert wird, wenn der Druck im Vorratsbehälter **142** größer ist als der Druck an der Infusionsstelle **134**. Das Auslassventil **164** verbessert die Genauigkeit der Solenoidpumpe **148**, indem ein ausreichender Staudruck aufrechterhalten wird, um das Einlassventil **162** während des Ausstoßens der therapeutischen Substanz **136** durch die Infusionsnadel **154** geschlossen zu halten, so dass keine zusätzliche therapeutische Substanz **136** infundiert wird, wenn der Druck im Vorratsbehälter **142** größer ist als der Druck an der Infusionsstelle **134**. Das Auslassventil **164** kann durch eine Vielzahl von Auslassventilen **164** gegeben sein, beispielsweise durch ein Klappenventil, ein Kugelventil, ein Reed-Ventil, ein Entenschnabelventil, ein Teller-ventil und dergleichen. Eine Ausführungsform des Auslassventils ist in [Fig. 15](#) dargestellt.

[0086] Einige Ausführungsformen der Solenoidpumpe **148** können ein Antikavitationsventil **190** aufweisen, das in Fluidkommunikation mit dem Einlass **176** für die therapeutische Substanz angeordnet ist. Das Antikavitationsventil **190** verhindert im wesentlichen, dass die therapeutische Substanz **136** in der Einlasskammer **186** während des Zurückziehens des Pumpenkolbens **158** durch den Einlass **176** für die therapeutische Substanz zurückfließt. Weil die thera-

peutische Substanz **136** nicht rückwärts fließen kann, nimmt der Druck in der Einlasskammer **186** zu, wenn sich der Pumpenkolben **158** zurückzieht, wodurch bewirkt wird, dass die therapeutische Substanz **136** durch den Kolbenfluidweg **184** fließt, ohne dass bewirkt wird, dass der Druck in der Pumpenkammer **188** weit genug abfällt, um zu bewirken, dass gelöste Gase aus der Lösung austreten. Außerdem wird dadurch, dass der Rückfluss der therapeutischen Substanz **136** durch den Einlass **176** für die therapeutische Substanz während des Zurückziehens des Pumpenkolbens **158** im wesentlichen verhindert wird, die Wirksamkeit des Pumpenkolbens **158** verbessert, weil der Fluss verschwendeter therapeutischer Substanz **136** minimiert wird. Das Antikavitationsventil **190** kann durch eine Vielzahl von Antikavitationsventilen **190** gegeben sein, beispielsweise durch ein Klappenventil, ein Ringklappenventil, ein Kugelventil, ein Reed-Ventil, ein Entenschnabelventil, ein Tellerventil und dergleichen. Zusätzlich zum Verschieben der therapeutischen Substanz **136**, wobei das Einlassventil **162**, das Auslassventil **169** und das Antikavitationsventil **190** betätigt werden, trägt der Pumpenkolben **158** einen Permanentmagneten **166**.

[0087] Der Permanentmagnet **166** ist mindestens ein erster Permanentmagnet **166** mit einem ersten Pol **192** und einem zweiten Pol **194**. Der Permanentmagnet **166** wird von dem Pumpenkolben **158** getragen, und es wirken darauf die von den Spulen **167**, welche mindestens die erste Spule **168** und mindestens die zweite Spule **170** einschließen, erzeugten Magnetfelder ein. Wenn die erste Spule **168** und die zweite Spule **170** mit Energie versorgt werden, erzeugen die Spulen **167** eine axiale elektromagnetische Kraft, die auf den Permanentmagnet **166** einwirkt, um den Pumpenkolben **158** in Bewegung zu versetzen. In einigen Ausführungsformen kann es mehr als einen Permanentmagneten **166**, beispielsweise einen ersten Permanentmagneten **166**, einen zweiten Permanentmagneten **196**, einen dritten Permanentmagneten **198** usw., geben. Außerdem kann es in einigen Ausführungsformen mehr als eine erste Spule **168** und eine zweite Spule **170**, beispielsweise eine dritte Spule **171** usw., geben. Wenn mehr als ein Permanentmagnet **166** verwendet wird, sind gleiche Pole angrenzend aneinander positioniert, und es gibt $N - 1$ betriebsfähige Permanentmagneten **166**, wobei N die Anzahl von Spulen **167** im Bereich von etwa 3 bis 10 ist. Der Permanentmagnet **166** wird aus einem hart-ferromagnetischen Material, wie Samariumkobalt, Neodym, Keramik, Alnico und dergleichen, hergestellt. Weil das Material des Permanentmagneten **166** typischerweise nicht mit der therapeutischen Substanz kompatibel oder biokompatibel ist, ist der Permanentmagnet **166** typischerweise durch den Kolbenfluidweg **184** von der therapeutischen Substanz **136** isoliert, und der Pumpenkolben **158** ist durch das Kolbeneinlassende **180** und das Kolben-

auslassende **182** gedichtet. Die erste Spule **168** und die zweite Spule **170** sind in einer Wirkungsbeziehung zum Permanentmagneten **166** angeordnet. Eine alternative Ausführungsform der Solenoidpumpe **148**, bei der zwei Spulen **167** verwendet werden, ist in den [Fig. 12](#) bis [Fig. 13](#) dargestellt.

[0088] In den [Fig. 16](#) bis [Fig. 19](#) ist ein Blockdiagramm einiger Ausführungsformen der Permanentmagnet-Solenoidpumpe **148**, des Permanentmagneten **166** und der Spule **167** dargestellt. Mindestens eine erste Spule **168** ist um den Pumpenzylinder **156** konfiguriert, der angrenzend an den ersten Pol **192** des Permanentmagneten **166** angeordnet ist, und mindestens eine zweite Spule **170** ist um den Pumpenzylinder **156** konfiguriert, der angrenzend an den zweiten Pol **194** des Permanentmagneten **166** angeordnet ist. Die erste Spule **168** und die zweite Spule **170** können in Bezug auf den Permanentmagneten **166** umgekehrt werden, so dass die erste Spule **168** an den zweiten Pol **194** angrenzt und die zweite Spule **170** an den ersten Pol **192** angrenzt. Andere Ausführungsformen der Permanentmagnet-Solenoidpumpe **148** können mehr als eine erste Spule **168** und eine zweite Spule **170**, beispielsweise eine dritte Spule **171** oder N wirksame Spulen, aufweisen, wobei N eine ganze Zahl im Bereich von etwa 3 bis 10 ist. Wenn die Solenoidpumpe **148** mit N Spulen konfiguriert ist, gibt es $N - 1$ wirksame Permanentmagnete **166**. In der folgenden Erörterung wird der Begriff Spule **167** verwendet, um eine erste Spule **168** und eine zweite Spule **170** oder N Spulen anzugeben, und der Begriff Permanentmagnet **166** wird verwendet, um einen ersten Permanentmagneten **166** oder $N - 1$ Permanentmagnete anzugeben.

[0089] Die Spulen **167** sind typischerweise in entgegengesetzte Richtungen gewickelt, so dass Strom in entgegengesetzte Richtungen fließt, um entgegengesetzte Magnetfelder zu erzeugen. Alternativ können die Spulen **167** in die gleiche Richtung gewickelt werden, und die an die Spulen **167** angelegte Spannungspolarität kann entgegengesetzt sein, um zu bewirken, dass Strom in entgegengesetzte Richtungen fließt, um entgegengesetzte Magnetfelder zu erzeugen. Die Spulen **167** sind konfiguriert, um eine Kraft in eine Richtung für einen Permanentmagnetpol **192** und in dieselbe Richtung für den anderen Permanentmagnetpol **194** zu erzeugen. Die Spulen **167** werden mit Energie versorgt, um den Pumpenkolben **158** zur Einlassummantelung **172** zurückzuziehen und dadurch die Pumpenkammer **188** von der Einlasskammer **186** zu füllen. Weil die Spulen **167** typischerweise nicht mit therapeutischen Substanzen kompatibel oder biokompatibel sind, sind die Spulen **167** typischerweise von der therapeutischen Substanz **136** durch den Pumpenzylinder **156** und von dem Patienten **138** durch das Gehäuse **141** isoliert. Der Pumpenzylinder **156** wird aus einem beliebigen mit der therapeutischen Substanz kompatiblen Mate-

rial hergestellt, das die Entwurfsanforderungen erfüllt, wie Titan, Tantal, Edelstahl, Kunststoff, Keramik und dergleichen. Der Permanentmagnet **166** und die Spulen **167** können zusammen mit dem Pumpenkolben **158** in den Pumpenzylinder **156** eingeführt werden, und die Einlassummantelung **172** und die Auslassummantelungen **174** können dann geschweißt werden, um den Permanentmagneten **166** und die Spulen **167** von der therapeutischen Substanz **136** zu isolieren. Die axiale elektromagnetische Kraft der Spulen **167** kann mit einem magnetisch permeablen Joch **200** und Polstücken **202** verstärkt werden.

[0090] Wenngleich das magnetisch permeable Joch **200** und die Polstücke **202** für den Betrieb nicht erforderlich sind, erhöhen sie die von den Spulen **167** erzeugte axiale elektromagnetische Kraft. Das magnetisch permeable Joch **200** ist um die Spulen **167** herum angeordnet, um die magnetische Wirksamkeit zu verbessern. Das magnetisch permeable Joch **200** schirmt auch den Permanentmagneten **166** von äußeren hohen Magnetfeldern ab, bis das magnetisch permeable Joch **200** gesättigt wird, um den Permanentmagneten **166** vor einer Demagnetisierung zu schützen. Das äußere hohe Magnetfeld kann durch Geräte, wie Geräte für die Magnetresonanz-Bildgebung ("Magnetic Resonance Imaging" – MRI), magnetische Sicherheitsgeräte und dergleichen, erzeugt werden. Die Polstücke **202** können angrenzend an einen oder mehrere der Pole des Permanentmagneten **166** angeordnet werden. Beispielsweise kann ein erstes Polstück **204** an dem Pumpenkolben **158** zwischen dem Permanentmagneten **166** und der Einlassummantelung **172** getragen werden, um die magnetische Kopplung zu verbessern. Ein zweites Polstück **206** kann an dem Pumpenkolben **158** zwischen dem Permanentmagneten **166** und der Auslassummantelung **174** getragen werden, um die magnetische Kopplung zu verbessern.

[0091] Wenn der Pumpenkolben **158** vollständig zur Einlassummantelung **172** hin positioniert ist, ist das maximale Volumen der Pumpenkammer **188** erzeugt. Die Pumpenkammer **188** weist ein Volumen auf, das ein Hubvolumen und ein Totvolumen umfasst. Das Hubvolumen liegt im Bereich von etwa 0,5 Mikrolitern bis etwa 5,0 Mikrolitern. Die Summe aus dem Öffnungsdruck des Einlassventils **162** und dem Öffnungsdruck des Auslassventils **164** überschreitet den Maximaldruck des Vorratsbehälters **142** und ist kleiner als der Druck an der Infusionsstelle **134**, um einen freien Fluss der therapeutischen Substanz **136** zum Patienten im wesentlichen zu verhindern. Das Totvolumen ist kleiner als die Hälfte des Hubvolumens im Bereich von etwa 0,25 Mikroliter bis etwa 2,5 Mikroliter. Das, verglichen mit dem Hubvolumen, kleine Totvolumen der Solenoidpumpe **148** verbessert wegen des niedrigen Vakuumdrucks, der typischerweise in der Pumpenkammer **188** erzeugt ist, die Fähigkeit der Solenoidpumpe **148**, Luft durchzu-

lassen. Die Öffnungsdrücke des Einlassventils **162** und des Auslassventils **164** sind ausgewählt, um eine unbeabsichtigte Infusion unter extremen Betriebsbedingungen zu verhindern. Eine unbeabsichtigte Infusion wird im wesentlichen verhindert, indem der Öffnungsdruck des Einlassventils **162** und der Öffnungsdruck des Auslassventils **164** so ausgewählt werden, dass die Summe dieser Drücke größer ist als die maximale Druckdifferenz zwischen dem Vorratsbehälter **142** und der Infusionsstelle **134**. Beispielsweise wird eine unbeabsichtigte Infusion verhindert, wenn der Druck in dem Vorratsbehälter **142** hoch ist und der Umgebungsdruck (typischerweise gleich dem Druck an der Infusionsstelle **134**) niedrig ist, was geschehen kann, wenn der Vorratsbehälter **142** voll ist und der Patient einer hohen Temperatur in einer großen Höhe ausgesetzt ist.

[0092] Die Fähigkeit der Solenoidpumpe **148**, Luft durchzulassen und genau zu arbeiten, ist eine Funktion des Kompressionsverhältnisses der Solenoidpumpe **148**, des Drucks des Vorratsbehälterauslasses **152**, des Drucks der Infusionsnadel **154** und des Reißdrucks (Öffnungsdrucks) des Auslassventils **164**. Für adiabatische Systeme mit idealen Gasen kann das Kompressionsverhältnis in der Pumpenkammer **188** als

$$CR_{pc} = \frac{V_{pc\text{final}}}{V_{pc\text{initial}}}$$

(Gleichung 1) ausgedrückt werden, wobei CR_{pc} das Kompressionsverhältnis in der Pumpenkammer **188** ist, $V_{pc\text{ final}}$ das Endvolumen in der Pumpenkammer ist, das nach (Hubvolumen + Totvolumen der Pumpenkammer) berechnet ist, wobei Hubvolumen = Kolbenfläche × Kolbenhub ist und $V_{pc\text{ initial}}$ das Anfangsvolumen in der Pumpenkammer **188** ist, das auch als Totvolumen der Pumpenkammer bekannt ist, welches auch das Volumen der Pumpenkammer ist, das verbleibt, nachdem der Pumpenkolben **158** das Hubvolumen verdrängt hat. Das Kompressionsverhältnis in der Einlasskammer **186** kann als

$$CR_{ic} = \frac{V_{ic\text{final}}}{V_{ic\text{initial}}}$$

(Gleichung 2) ausgedrückt werden, wobei CR_{ic} das Kompressionsverhältnis in der Einlasskammer **186** ist und V_{ic} das Volumen in der Einlasskammer **186** ist, $V_{ic\text{ final}} = (\text{Hubvolumen} + \text{Totvolumen der Einlasskammer})$ und $V_{ic\text{ initial}} = (\text{Totvolumen der Einlasskammer})$. Anhand dieser Beziehungen ist ersichtlich, dass der Druck in der Pumpenkammer **188** abnimmt und der Druck in der Einlasskammer **186** zunimmt, wenn sich der Pumpenkolben **158** zurückzieht. Damit die therapeutische Substanz **136** in die Pumpenkammer **188** fließt, wenn Gasblasen vorhanden sind, muss der Druck in der Pumpenkammer **188** während des Hubs des Pumpenkolbens **158** erheblich unter den Druck in der Einlasskammer **186** abfallen. Damit die thera-

peutische Substanz **136** aus der Pumpenkammer **188** herausfließt, muss der Ausstoßdruck größer sein als der Druck in der Infusionsnadel **154**. Die therapeutische Substanz **136** fließt durch das Auslassventil **164**, wenn $P_{pc} \geq P_a + P_{ovc}$ ist, wobei P_{pc} der Druck in der Pumpenkammer **188** ist, P_a der Umgebungsdruck an dem Infusionsauslass **154** ist und P_{ovc} der Reißdruck (Öffnungsdruck) des Auslassventils **164** ist. Durch Wählen des geeigneten Reißdrucks des Auslassventils **164** kann das Risiko einer unbeabsichtigten Infusion im wesentlichen beseitigt werden.

[0093] Die Permanentmagnet-Solenoidpumpe **148** ist energieeffizient ausgelegt und verbraucht weniger als etwa 3,0 Joule pro Milliliter (J/ml) bei einem Staudruck von etwa 137.895 Pascal (20 Pounds/Quadratzoll). Die Solenoidpumpe **148** ist in Bezug auf die elektrische Energieeingabe und die Fluidarbeitsausgabe etwa 5 % bis 10 % effizient. Die Energieeffizienz der Solenoidpumpe **148** bestimmt in hohem Maße die Energieeffizienz des Pflasters **130** zum Zuführen einer therapeutischen Substanz und die erforderliche Größe der Leistungsquelle **144**. Beispielsweise kann eine Verdopplung der Effizienz der Solenoidpumpe **148** theoretisch nahezu zu einer Verringerung von 50 % des Energieverbrauchs und zu einer Verringerung von 50 % der Größe der Leistungsquelle **144** führen. Zusätzlich kann die Solenoidpumpe **148** eine große Vielzahl von Größen aufweisen. Der Entwurf der Solenoidpumpe **148** ermöglicht eine Konfiguration geringerer Größe, beispielsweise weniger als etwa 20,0 mm lang mal etwa 6,0 mm im Durchmesser, bei einem Gesamtvolumen von weniger als etwa 0,5 cm³. Die geringe Größe der Solenoidpumpe **148** ermöglicht es auch, ein kleines Pflaster **130** zum Zuführen einer therapeutischen Substanz zu verwenden, das unauffälliger an der Haut eines Patienten befestigt werden kann, beispielsweise unter Kleidung, einschließlich an Armen, Beinen, am Rumpf oder in anderen Bereichen.

Funktionsweise (Ausführungsform des Pflasters **130**)

[0094] [Fig. 20](#) zeigt ein Flussdiagramm eines Verfahrens zum Betreiben eines Pflasters **130** zum Zuführen einer therapeutischen Substanz mit einer Ausführungsform einer Permanentmagnet-Solenoidpumpe **148**. Die therapeutische Substanz **136** wird von einem Vorratsbehälter **142** für die therapeutische Substanz einem Einlass **176** für die therapeutische Substanz zugeführt. Die Solenoidpumpe **148** arbeitet im allgemeinen durch Zurückziehen eines Pumpenkolbens **158** und anschließendes Betätigen des Pumpenkolbens **158**, während Ventile betätigt werden, um die therapeutische Substanz **136** mit einer programmierten Rate durch eine Infusionsnadel **154** zuzuführen. Dieser Vorgang wird mit einer vorgegebenen Häufigkeit in vorgegebenen Intervallen wiederholt, um die therapeutische Substanz **136** mit einer programmierten Rate zuzuführen. Beispielsweise

wird eine Solenoidpumpe **148** mit einem Hubvolumen von 2,0 Mikrolitern typischerweise von einem Maximum von etwa 10 Zyklen pro Sekunde (Hz) zum Erreichen einer Infusionsrate von 1,2 Millilitern pro Minute bis zu einem Minimum von etwa 1,0 Zyklen pro Stunde zum Erreichen einer Infusionsrate von etwa 48 Mikrolitern pro Tag betrieben.

[0095] Das Zurückziehen des Pumpenkolbens **158** wird eingeleitet, wenn eine erste Spule **168** für den Stromfluss in eine erste Richtung bei **112** mit Energie versorgt wird und eine zweite Spule **170** für einen Stromfluss in eine entgegengesetzte Richtung bei **212** mit Energie versorgt wird, um eine axiale elektromagnetische Kraft zu erzeugen. Der Pumpenkolben **158** wird bei **214** zurückgezogen, wenn die axialen elektromagnetischen Kräfte auf einen Permanentmagneten **166** wirken, der von dem Pumpenkolben **158** getragen wird. Während sich der Pumpenkolben **158** zurückzieht, wird ein Einlassventil **162** bei **216** geöffnet und das Vorspannungselement **160** geladen. Eine Pumpenkammer **188** wird durch das Einlassventil **162** mit der therapeutischen Substanz **136** gefüllt, während der Pumpenkolben **158** bei **214** zurückgezogen wird. In einer Ausführungsform mit einer Kolbendichtung **178** kann während des Zurückziehens des Pumpenkolbens **158** die Kolbendichtung **178** auch konfiguriert sein, um den Anprall zu dämpfen, wenn der Pumpenkolben **158** seine vollständig zurückgezogene Position erreicht. Durch das Dämpfen dieses Anpralls kann die Kolbendichtung **178** einen Teil der Abnutzung und der Geräusche verringern, welche auftreten, wenn der Pumpenkolben **158** seine vollkommen zurückgezogene Position erreicht. In Ausführungsformen mit einem Antikavitationsventil **190** verhindert das Antikavitationsventil **190**, dass die therapeutische Substanz **136** in der Einlasskammer **186** zu dem Vorratsbehälter **142** für die therapeutische Substanz zurückfließt, wenn sich der Pumpenkolben **158** zurückzieht. Das Antikavitationsventil **190** hilft dabei, während des Zurückziehens des Pumpenkolbens **158** höhere Drücke der Pumpenkammer **188** aufrechtzuerhalten, wodurch es einfacher wird, Luftblasen durchzulassen.

[0096] Während des Zurückziehens des Pumpenkolbens **158** steigt unter der Annahme, dass es ein Antikavitationsventil **190** gibt und sowohl die Einlasskammer **186** als auch die Pumpenkammer **188** mit der therapeutischen Substanz **136** gefüllt sind, der Druck in der Einlasskammer **186** infolge der Inkompressibilität von Flüssigkeiten schnell an, wodurch bewirkt wird, dass die therapeutische Substanz **136** durch den Kolbenfluidweg **184** in die Pumpenkammer **188** fließt, ohne dass bewirkt wird, dass der Druck in der Pumpenkammer **188** auf das Niveau abnimmt, das bewirken würde, dass Gase aus der Lösung austreten. Nachdem der Pumpenkolben **158** zurückgezogen ist, wird der Arbeitsvorgang der Solenoidpumpe **148** fortgesetzt, wenn der Pumpenkolben

158 betätigt wird.

[0097] Das Betätigen des Pumpenkolbens wird eingeleitet, wenn die erste Spule **168** für den Stromfluss in die erste Richtung bei **222** entmagnetisiert wird und die zweite Spule **170** für den Stromfluss in die entgegengesetzte Richtung bei **222** entmagnetisiert wird, um die axiale elektromagnetische Kraft zusammenbrechen zu lassen. Wenn die axiale elektromagnetische Kraft zusammenbricht, wird das Vorspannungselement **160** entladen, und der Pumpenkolben **158** wird durch das Vorspannungselement **160** betätigt, wodurch der Pumpenkolben **158** in Richtung der Auslassummantelung **174** getrieben wird. Während der Pumpenkolben **158** bei **226** betätigt wird, öffnet der in der Pumpenkammer **188** erzeugte Druck das Auslassventil **164**. Das offene Auslassventil **164** ermöglicht das Ausstoßen eines Hubvolumens durch die Infusionsnadel **154**, während der Pumpenkolben **158** bei **226** betätigt wird. Die durch die Infusionsnadel **154** abgegebene therapeutische Substanz **136** wird mit einer programmierten Rate zugeführt. Bei manchen Ausführungsformen verhindert während der Betätigung des Pumpenkolbens bei **226** die Kolbendichtung **178** im wesentlichen, dass die therapeutische Substanz **136** um den Pumpenkolben **158** herum in die Einlasskammer **186** zurückfließt. Die zuvor erörterten Verfahrensausführungsformelemente werden in einer allgemeinen Sequenz präsentiert, die nur dann einschränkend sein soll, wenn ein bestimmtes Element in einer bestimmten Weise in der Sequenz erforderlich ist, damit die gesamte Verfahrensausführungsform praktisch verwirklichtbar ist. Die Betätigung des Pumpenkolbens bei **226** kann mathematisch gekennzeichnet werden.

[0098] Während der Kolbenbetätigung bei **226** zum Ausstoßen der therapeutischen Substanz **136** existieren die folgenden Beziehungen, wenn das Volumen der Pumpenkammer **188** abnimmt und das Volumen der Einlasskammer **186** zunimmt. Der Enddruck in der Pumpenkammer **188** kann als

$$P_{pc\,final} = \frac{P_{pc\,initial}}{CR_{pc}}$$

(Gleichung 3) ausgedrückt werden, wobei $P_{pc\,final}$ der Enddruck in der Pumpenkammer **188** ist, $P_{pc\,initial}$ der Anfangsdruck in der Pumpenkammer **188** ist und CR_{pc} das Kompressionsverhältnis in der Pumpenkammer **188** ist. Der Enddruck in der Einlasskammer **186** kann als

$$P_{ic\,final} = \frac{P_{ic\,initial}}{CR_{ic}}$$

(Gleichung 4) ausgedrückt werden, wobei $P_{ic\,final}$ der Enddruck in der Einlasskammer **186** ist, $P_{ic\,initial}$ der Anfangsdruck in der Einlasskammer **186** ist und CR_{ic} das Kompressionsverhältnis in der Pumpenkammer **188** ist. Die therapeutische Substanz **136** fließt durch

das Auslassventil **164**, wenn $P_{pc\,final} \geq P_a + P_{ovc}$ (Gleichung 5) ist, wobei P_{ic} der Anfangsdruck in der Einlasskammer **186** ist, P_a der Umgebungsdruck an dem Pumpenauslass ist und P_{ovc} der Reißdruck (Öffnungsdruck) des Auslassventils **164** ist. In den voranstehend erwähnten Beziehungen wird angenommen, dass es ein Antikavitationsventil **190** gibt, dass sich keine Luft in der Pumpenkammer **188** befindet und, weil Flüssigkeiten im wesentlichen inkompressibel sind, P_{ic} abnimmt, wenn der Pumpenkolben **158** betätigt wird.

[0099] Demgemäß werden Ausführungsformen der Solenoidpumpe **148** offenbart, die dazu dienen, die Energieeffizienz zu erhöhen, die Genauigkeit zu erhöhen, die Raumanforderungen im Heim zu verringern, die Kompatibilität der therapeutischen Substanz zu verbessern und viele andere Verbesserungen bereitzustellen. Fachleute werden verstehen, dass die vorliegende Erfindung auch mit anderen als den offenbarten Ausführungsformen verwirklicht werden kann. Die offenbarten Ausführungsformen dienen der Erläuterung und sind nicht als einschränkend anzusehen, und die vorliegende Erfindung ist nur durch die folgenden Ansprüche eingeschränkt.

Detailliertes Systembeispiel (IMD **312** und Pflaster **320**)

[0100] Ein detailliertes Systembeispiel, das von den voranstehend bereitgestellten Beispielen verschieden ist, unter Einschluss einer implantierten medizinischen Vorrichtung **30** und des Pflasters **32** zum Zuführen einer therapeutischen Substanz, welches in Zusammenhang mit der Ausführung einer Therapie durch die implantierte medizinische Vorrichtung **30** verwendet wird, wird in Zusammenhang mit den [Fig. 21](#) bis [Fig. 27](#) bereitgestellt.

[0101] [Fig. 21](#) zeigt eine implantierbare medizinische Vorrichtung, nämlich die IMD **30**, die für die Verwendung zum Kommunizieren mit einem extern eingebrachten Pflaster **32** zum Zuführen einer therapeutischen Substanz eingerichtet ist. Die in den Patienten **10** implantierte IMD schließt eine IMD **312** ein. Die IMD **312** ist ein Schrittmacher, ein implantierter Kardioverter/Defibrillator (ICD) oder eine kombinierte Schrittmacher/ICD-Vorrichtung. Gemäß üblicher Praxis auf dem Fachgebiet ist die IMD **312** in einem hermetisch gedichteten, biologisch reaktionsträgen Außengehäuse untergebracht, das selbst leitfähig sein kann, um als eine Blindelektrode in der stimulierenden Kardioversions-/Messschaltung der IMD zu dienen. Eine oder mehrere Schrittmacherleitungen, die gemeinsam mit einer Bezugszahl **314** bezeichnet sind, sind in herkömmlicher Weise elektrisch mit der IMD **312** gekoppelt und erstrecken sich über eine Vene **318** in das Herz **316** des Patienten. Eine oder mehrere freiliegende leitende Elektroden zum Empfangen elektrischer Herzsignale und/oder zum Über-

tragen einer elektrischen Stimulation und/oder von Kardioversions-/Defibrillations-Stimulationsimpulsen auf das Herz **316** sind im allgemeinen in der Nähe des distalen Endes der Leitungen **314** angeordnet. Wie Durchschnittsfachleute verstehen werden, können die Leitungen **314** so implantiert werden, dass sich ihre distalen Enden im Atrium und/oder im Ventrikel des Herzens **316** befinden.

[0102] Gemäß dieser Ausführungsform der Erfindung ist das Pflaster **32** ein Pflaster **320**. Wie in [Fig. 21](#) dargestellt ist, ist das Pflaster **320** durch Telemetrieübertragung **321** mit der IMD **312** verbunden.

[0103] [Fig. 22](#) ist eine Variation von [Fig. 21](#), bei der eine Programmierereinrichtung **322** in Verbindung mit der implantierten medizinischen Vorrichtung **312** und dem Pflaster **320** dargestellt ist. Insbesondere steht die Programmierereinheit **322** über einen Aufwärtskommunikationskanal **323** bzw. einen Abwärtskommunikationskanal **323'** in Telemetrie- oder drahtloser Verbindung mit der implantierten medizinischen Vorrichtung **312** und dem Pflaster **320**. Die hier mit Bezug auf [Fig. 21](#) beschriebene Programmierereinrichtung **322** ist in weiteren Einzelheiten in dem Thomas J. Winkler erteilten US-Patent 5 345 362 mit dem Titel "Portable Computer Apparatus with Articulating Display Panel" offenbart.

[0104] [Fig. 23](#) ist eine andere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung, bei der Daten unter Verwendung verschiedener Medien zur Übertragung von Informationen von der IMD **312** und dem Pflaster **320** über die Programmierereinrichtung, die IRM oder eine gleichwertige Vorrichtung **322** übermittelt werden. Wie voranstehend erörtert wurde, werden Daten von der IMD **312** und dem Pflaster **320** zu der Vorrichtung **322** hochgeladen, von der sie beispielsweise unter Verwendung eines Modems, einer ISDN-Leitung, einer Faseroptik, eines Kabels, einer Infrarotverbindung, eines Bluetooth-fähigen oder gleichwertigen direkten oder drahtlosen Kommunikationssystems zu einem PC **324** oder einem Server **326** geleitet werden können. Der Server **326** ist auch an einer Station **328** direkt für qualifizierte Benutzer zugänglich. Des Weiteren kann der Server **326** über das Internet **330** Fernbenutzern **332** zugänglich sein.

[0105] Mit diesem als Beispiel dienenden Kommunikationsnetz sind Pfleger, Ärzte und andere qualifizierte Personen in der Lage, aus der Ferne auf die Operationen der IMD **312** und des Pflasters **320** zuzugreifen und sie zu überarbeiten oder zu reprogrammieren. Beispielsweise kann der Benutzer **328** ein LAN1 oder andere sichere Leitungen zum Zugreifen auf den Server **326** verwenden, von dem entweder aktuelle oder gespeicherte Daten in Bezug auf den Betrieb der IMD **312** und des Pflasters **320** zur Beurteilung und Einstellung oder zur Fernpatientenüberwachung erhalten werden könnten. Ähnlich können

Fernbenutzer an der Station **332** in der Lage sein, über das Internet **330** auf Betriebs- und Funktionsdaten der IMD **312** und des Pflasters **320** zuzugreifen.

[0106] Einer der Aspekte dieser Ausführungsform der vorliegenden Erfindung besteht in der Verwendung eines transdermal arbeitenden Pflasters **320**. Dieses ähnelt dem in dem Geschmacksmuster 384 745 von Lattin u.a. offenbarten Elektrotransport-Arzneimittelzuführungssystem. Außerdem ist eine ähnliche Vorrichtung in dem für Cormier u.a. erteilten US-Patent 5 995 869 offenbart. Zusätzlich ist eine Elektrotransport-Zuführungsvorrichtung mit einer Spannungsverstärkungsschaltung in dem für Riddle u.a. erteilten US-Patent 6 035 234 offenbart. Schließlich sind eine Elektrotransportvorrichtung und ein Verfahren zum Einstellen der Ausgabe unter Verwendung derselben Arzneimittelverabreichungsvorrichtung in dem für Johnson u.a. erteilten US-Patent 6 086 572 offenbart.

[0107] Die vorliegende Erfindung implementiert eine in hohem Maße anpassbare Kommunikationsverbindung zwischen der implantierten Vorrichtung und der im Stand der Technik offenbarten Arzneimittelzuführungsvorrichtung. Das voranstehend angegebene Kommunikationssystem könnte ohne Einschränkung ein Telemetriesystem oder ein System sein, wie es im wesentlichen in den US-Patenten 5 683 432 und 5 843 139 beschrieben ist, oder ein gleichwertiges Kommunikationssystem für medizinische Vorrichtungen sein, wie dasjenige, das in dem für Funke erteilten US-Patent 4 987 897 offenbart ist. Demgemäß sieht die vorliegende Erfindung ein in den Ansprüchen definiertes Arzneimittelzuführungssystem vor.

[0108] In [Fig. 24](#) sind ein vollständig implantierbares atriales Kardiovertersystem **312** gemäß der vorliegenden Ausführungsform der Erfindung in Zusammenhang mit einem schematisch dargestellten menschlichen Herzen **316**, das eine Überwachung einer atrialen Fibrillation und eine mögliche Kardioversion der Atria **516**, **518** benötigt, und eine externe Programmierereinrichtung **322** dargestellt. Das atriale Kardiovertersystem **312** ist zu einer sequenziellen Einleitung der Zuführung eines Schmerzmittels bei therapeutischen Niveaus, gefolgt von der Verabreichung atrialer elektrischer Kardioversionsenergieimpulse oder -schocks mit einer ausreichenden Amplitude und Dauer, um das Herz **316** bei der atrialen Fibrillation wirksam zu kardiovertieren, in der Lage. Die in [Fig. 23](#) dargestellten Abschnitte des Herzens **316** sind der rechte Ventrikel (RV) **512**, der linke Ventrikel **514**, das rechte Atrium (RA) **516**, das linke Atrium **518**, die obere Hohlvene (SVC) **520**, der CS **521**, einschließlich des Koronarsinus-(CS)-Ostiums oder der CS-Öffnung **524**, die freie Wand **526** des linken Ventrikels und die untere Hohlvene **527**.

[0109] Das System **330** weist im allgemeinen eine Umhüllung **532** zum hermetischen Dichten der internen Schaltungselemente, der Batterie und der Telemetrieantenne, eine bipolare RV-Leitung **534** und eine RA-CS-Leitung **536** auf. Die Umhüllung **532** und die Leitungen **534** und **536** sind für die Implantation unterhalb der Haut eines Patienten eingerichtet, um das atriale Kardiovertersystem **330** vollständig implantierbar zu machen.

[0110] Die RV-Leitung **534** weist vorzugsweise eine endokardiale Bipolarleitung mit Elektroden **538** und **540** auf, die zum Herstellen von elektrischem Kontakt mit dem rechten Ventrikel **512** des Herzens **316** eingerichtet sind. Die Elektroden **538** und **540** ermöglichen das bipolare Erfassen ventrikulärer Depolarisationen oder R-Zacken im rechten Ventrikel **512**. Wie dargestellt ist, wird die Leitung **534** vorzugsweise durch die SVC **520**, das rechte Atrium **516** und dann in den rechten Ventrikel **512** geführt, um die Elektroden **538**, **540** in seinem Apex zu verankern, wie dargestellt ist.

[0111] Die RA-CS-Leitung **536** weist im allgemeinen eine Spitzen- oder CS-Kardioversionselektrode **544** und eine proximale Ring- oder RA-Kardioversionselektrode **546** auf, wie beispielsweise in dem US-Patent 5 165 403 dargestellt ist. Wie dargestellt ist, ist die RA-CS-Leitung **536** flexibel und dazu eingerichtet, die obere Hohlvene **520** hinab in das rechte Atrium **516** und in das Koronarsinusostium **524** geführt zu werden. Die CS-Elektrode **544** wird in den Koronarsinuskanal **521** des Herzens in der Nähe seiner linken Seite vorbewegt, so dass sich die erste Elektrode oder Spitzenelektrode **544** innerhalb des Koronarsinuskanals **521** entweder innerhalb des Koronarsinus **522** neben dem linken Ventrikel **514** und unterhalb des linken Atriums **518** oder am bevorzugtesten innerhalb der großen Herzvene **523** neben dem linken Ventrikel **514** und unterhalb des linken Atriums **518** befindet. Die Elektroden **544** und **546** sind voneinander beabstandet, so dass sich die RA-Elektrode **546** in dem rechten Atrium **516** befindet, wenn die CS-Elektrode **544** wie voranstehend beschrieben positioniert ist. Die CS-Elektrode **544** ermöglicht zusammen mit der RA-Elektrode **546** ein bipolares Erfassen der Herzaktivität in den Atria **516** und **518**.

[0112] Die CS-Elektrode **544** und die RA-Elektrode **546** ermöglichen auch die Abgabe elektrischer Defibrillationsenergie an die Atria. Weil sich die CS-Elektrode **544** unterhalb des linken Atriums **518** in der Nähe des linken Ventrikels **514** befindet und sich die RA-Elektrode **546** innerhalb des rechten Atriums **516** befindet, wird die elektrische Kardioversionsenergie, wenn sie zwischen diesen Elektroden angewendet wird, im wesentlichen auf die Atria **516** und **518** des Herzens **316** beschränkt. Daher wird die auf den rechten Ventrikel **512** und den linken Ventrikel **514** angewendete elektrische Energie minimiert, wenn

die Atria kardiovertiert oder defibrilliert werden. Hierdurch wird die Möglichkeit erheblich reduziert, eine ventrikuläre Fibrillation des Herzens infolge der Anwendung von elektrischer Kardioversionsenergie auf die Atria des Herzens zu induzieren.

[0113] Es wurden weitere Elektrodensysteme und Kardioversionswege offenbart, und sie sind für die Verwendung bei der Verwirklichung der vorliegenden Erfindung geeignet. Ein solches atriales Kardioversionselektrodensystem ist in dem Artikel "Safety and Feasibility of Transvenous Cardioversion in Atrial Tachycardia" von Blanc u.a., veröffentlicht in Cardiac Pacing, herausgegeben von Gomez, Future Pub. Co., 1985, S. 1526 bis 1529, offenbart. Bei diesem Elektrodensystem wird eine einzige Leitung mit Elektroden verwendet, die sich im rechten Atrium und in der Pulmonalarterie befinden. Die Abgabe atrialer Kardioversionsschocks zwischen der RV-Elektrode und einer subkutanen Elektrode ist in dem US-Patent 5 292 338 offenbart. Die Abgabe atrialer Defibrillationsimpulse zwischen einer Koronarsinuselektrode und einer subkutanen Elektrode ist auch in dem voranstehend erwähnten US-Patent 5 314 430 offenbart.

[0114] Ein weiteres geeignetes atriales Kardioversionselektrodensystem ist in dem US-Patent 5 549 642 offenbart. Das darin offenbarte Elektrodensystem weist eine RA/SVC-Elektrode (für sich oder optional mit einer subkutanen Elektrode gekoppelt) und eine CS-Elektrode auf. Die langgestreckte RA/SVC-Elektrode scheint atriale Defibrillationsschwellen im Bereich von etwa 1,0 Joule oder weniger über einen erheblichen Teil der Patientenpopulation bereitzustellen, was eine erhebliche Verbesserung gegenüber dem im voranstehend erwähnten Patent mit der Endnummer **403** verwendeten RA- oder SVC-CS/Große-Vene-Elektrodensystem darstellt.

[0115] Beliebige der voranstehend erwähnten Elektrodensysteme zur atrialen Kardioversion und der zugeordneten atrialen und/oder ventrikulären Leitungen können bei der Verwirklichung der vorliegenden Erfindung verwendet werden. Selbst ein Kardioversionsschock von etwa 1,0 Joule kann jedoch für einen erheblichen Teil der Bevölkerung schmerzhaft sein, insbesondere weil sich atriale Fibrillationsepisoden häufig wiederholen, weshalb eine häufige Kardioversion erforderlich ist.

[0116] Innerhalb der Umhüllung **532** weist das System **330** einen ventrikulären Messverstärker **550** auf, der mit der RV-Leitung **534** gekoppelt ist, um elektrische Signale in dem Ventrikel über das Paar bipolärer Elektroden **538**, **540** und einen R-Zacken-Detektor **552** zu empfangen und deren R-Zacken bzw. R-Wellen zu erfassen. Der ventrikuläre Messverstärker **550** und der R-Zacken-Detektor **552** bilden ein erstes Erfassungsmittel, das R-Zacken in dem Elek-

rogramm erfasst, welches durch die RV-Leitung **534** zum ventrikulären Messverstärker übertragen wird. Der R-Zacken-Detektor **552** ist von dem auf dem Fachgebiet wohlbekannten Typ, welcher beim Auftreten einer während eines Herzzyklus erfassten R-Zacke einen Ausgangsimpuls bereitstellt. Die Abgabe des atrialen Defibrillationsschocks oder -impulses wird durch die R-Zacke unter Verwendung des ventrikulären Zeitgebers **564** zeitlich festgelegt, wie nachstehend beschrieben wird.

[0117] Die Leitungs- und Elektrodensysteme bei bestimmten Ausführungsformen der voranstehend erwähnten Patente mit den Endnummern **338**, **403** und **430** sowie **642** umfassen eine RV-Defibrillationselektrode, die an einer RV-Leitung positioniert ist, welche in den rechten Ventrikel eingeführt ist, und ein Paar ventrikulärer Messelektroden. Alternativ können bei dem in [Fig. 24](#) dargestellten atrialen Kardioversionsystem gemeinsame ventrikuläre Stimulationsleitungen mit bipolaren, einschraubbaren, ventrikulären Elektroden dieses Typs als Stimulations-/Messelektroden **538**, **540** verwendet werden.

[0118] Ein atrialer Messverstärker **554** ist mit der RA-CS-Leitung **536** gekoppelt, um elektrische Signale oder P-Zacken zu empfangen, die an dem rechten Atrium **516** auftreten. Der atriale Messverstärker **554** bildet ein zweites Erfassungsmittel zum Erfassen der atrialen P-Zacken-Aktivität des Herzens, die von der CS-Elektrode **544** und der RA-Elektrode **546** der RA-CS-Leitung **536** aufgenommen wird. Das P-Zacken-Ausgangssignal des atrialen Messverstärkers **554** ist mit einem Analog-Digital-Wandler **560** gekoppelt, der das Analogsignal, welches die elektrische Aktivität des Herzens darstellt, zur Weiterverarbeitung in digitale Abtastwerte umwandelt, um festzustellen, ob eine atriale Fibrillation vorhanden ist und ob der atriale Kardioversionsschock beim Versetzen der Atria in eine normale atriale Frequenz wirksam ist.

[0119] Die Umhüllung **532** des atrialen Kardiovertersystems **330** weist des weiteren einen Mikrocomputer **562** auf, der vorzugsweise in einer in dem voranstehend erwähnten Patent mit der Endnummer **338** offenbarten Weise implementiert ist und des weiteren nachstehend mit Bezug auf das Flussdiagramm aus [Fig. 27](#) beschrieben wird. Die Implementation des Mikrocomputers **562** gemäß dieser Ausführungsform der vorliegenden Erfindung führt zu mehreren Funktionsstufen und einem RAM/ROM **582** zum Speichern von Betriebsalgorithmen und programmierbaren Parametern sowie von gesammelten Betriebsdaten zur nachfolgenden Übertragung durch Telemetrie zur externen Programmierereinrichtung **322**.

[0120] Die Schaltungsanordnung umfasst den ventrikulären Zeitgeber **564** zur zeitlichen Festlegung ver-

schiedener Intervalle, die in jedem QRST-Zyklus wiederkehren, sowie des R-Zacken-Synchronisationszeitintervalls, eine Intervallfestlegungsstufe **566** zum Auswählen von Zeitintervallen, die in dem ventrikulären Zeitgeber **564** zeitlich festzulegen sind, einen Verzögerungszeitgeber **565** zum zeitlichen Festlegen weiterer in der Intervallfestlegungsstufe **566** für die Ausführung der Schmerzlinderungstherapie eingestellter Verzögerungszeiten, eine optionale Patientenwarnvorrichtung **567** und ein Warnungsfestlegungsregister **563**, eine Kardioversionsenergieintervall-Festlegungsstufe **569**, einen atrialen Fibrillationsdetektor **570**, eine Ladungsabgabe-Steuerstufe **572**, eine Schmerzmittelzufuhr-Steuerstufe **590** und eine Rechenstufe **580**.

[0121] Der Mikrocomputer **562** ist dazu eingerichtet, mit dem RAM/ROM-Speicher **582** zusammenzuarbeiten, der durch einen Mehrbit-Adressbus und einen bidirektionalen Mehrbit-Datenbus mit dem Mikrocomputer **562** gekoppelt sein kann. Dies ermöglicht es dem Mikrocomputer **562**, gewünschte Speicherstellen innerhalb des Speichers zu adressieren, um Schreib- oder Leseoperationen auszuführen. Während einer Schreiboperation speichert der Mikrocomputer **562** Daten, wie Zeitintervalle oder Betriebsparameter, in dem Speicher **582** an den durch den Mehrbit-Datenbus definierten Adressen. Während eines Lesevorgangs erhält der Mikrocomputer **562** Daten von dem Speicher an den von den Mehrbitadressen identifizierten Speicherstellen, die über den Adressbus bereitgestellt werden, und empfängt die Daten von dem Speicher **582** über den bidirektionalen Datenbus. Daten, die sich auf die Erfassungen einer atrialen Fibrillation und die Ausführung der Therapien beziehen, können im RAM-Speicher **582** aufgezeichnet werden, um sie in einer auf dem Fachgebiet wohlbekannten Weise abzufragen und durch Telemetrie zur externen Programmierereinrichtung **322** auszusenden.

[0122] Die Erfassung der atrialen Fibrillation kann in dem atrialen Fibrillationsdetektor **570** in Zusammenhang mit der Rechenstufe **580** des Mikrocomputers **562** anhand der von dem atrialen Messverstärker **554** unter Verwendung beliebiger der verschiedenen auf dem Fachgebiet bekannten Verfahren zum Erfassen einer atrialen Fibrillation erfassten digitalisierten P-Zacken erreicht werden. Im allgemeinen kann eine atriale Fibrillation in Reaktion auf eine längere Reihe atrialer Depolarisationen oder P-Zacken hoher Frequenz (beispielsweise mit **240** BPM oder größer) erfasst werden. Falls eine größere Spezifität für eine atriale Fibrillation erwünscht ist, kann auch eine Analyse der Regelmäßigkeit der Frequenzwellenformmorphologie verwendet werden.

[0123] Der Abschluss der atrialen Fibrillation kann in Reaktion auf eine Verringerung der Frequenz der atrialen Depolarisationen und/oder eine Erhöhung ihrer

Regelmäßigkeit erfasst werden.

[0124] Geeignete Erfassungsverfahren sind in dem Artikel "Automatic Tachycardia Recognition" von Arzbacher u.a., veröffentlicht in PACE, Band 7, Mai – Juni 1984, Teil II, S. 541 bis 547 und in der PCT-Anmeldung US92/02829, Veröffentlichungsnummer WO 92/18198 von Adams u.a. offenbart. In der PCT-Anmeldung wird auch eine sorgfältige Synchronisation des atrialen Hochspannungs-Defibrillationsimpulses mit den Ventrikeln zum Vermeiden des Herbeiführens einer ventrikulären Tachykardie oder Fibrillation erörtert.

[0125] Zusätzlich kann der Patient in Zusammenhang mit Vorrichtungen, welche das Auftreten einer atrialen Fibrillation automatisch erfassen, optional durch Betätigen der Warnvorrichtung **567** vor der Erfassung einer atrialen Fibrillation gewarnt werden, damit er sich auf die Abgabe des atrialen Kardioversionschocks vorbereitet. Bei dieser Variation der Ausführungsform der Erfindung kann der Patient vor der Diagnose einer atrialen Fibrillation und dem Beginn der Ausführung der schmerzlindernden Arzneimitteltherapie gewarnt werden. Die Warnung kann in der in dem US-Patent 5 332 400 beschriebenen Weise vorgenommen werden, sie wird jedoch vorzugsweise durch Versorgen eines piezoelektrischen Kristalloszillators, der bei einer hörbaren Frequenz intensiv genug schwingt, damit der Patient ihn hören kann und Vorkehrungen treffen kann, mit Energie bewirkt, falls dies erforderlich ist. Der Patient kann wahlweise auch mit einer Programmierereinrichtung **322** mit begrenzten Funktionen versehen werden, die beim Übertragen eines Befehls zum Mikrocomputer **562** verwendbar ist, um die Abgabe des Kardioversionschocks zu verhindern, bis der Patient die Wirkungen der Schmerzlinderungstherapie spürt, wobei der Patient zu dieser Zeit die Programmierereinrichtung **322** verwenden kann, um die Abgabe des Kardioversionschocks zu ermöglichen, sofern das Vorhandensein der atrialen Fibrillation neu bestätigt wird.

[0126] In dieser Hinsicht weist das System **330** auch das Warnungsfestlegungsregister **563**, den Verzögerungszeitgeber **565** und die Warnvorrichtung **567** auf, die zum Erzeugen des Warnalarms für den Patienten verwendet werden, wenn der atriale Fibrillationsdetektor **570** feststellt, dass in den Atria eine Fibrillation auftritt. Die Warnvorrichtung **567** kann einen piezoelektrischen Kristalloszillator, der einen hörbaren Klang ertönen lässt, aufweisen, um den Patienten zu warnen, dass eine atriale Fibrillation erfasst wurde und dass elektrische Kardioversionsenergie den Atria des Patienten zugeführt wird.

[0127] Falls eine Programmierereinrichtung **322** bereitgestellt ist, kann sie optional auch ein vom Patienten aktiviertes Befehlssignal aufweisen, um die Ausführung der schmerzlindernden Therapien und Kardi-

oversionstherapien in Reaktion auf eine symptomatische atriale Fibrillation einzuleiten. Es wird angenommen, dass auch in diesem Zusammenhang die Fähigkeit zur Verwendung der Programmierereinrichtung **322** für das Verzögern der Abgabe des Kardioversionsimpulses, bis der Patient die Wirkungen der Schmerzlinderungstherapie spürt, wertvoll ist.

[0128] Nachdem die Fibrillationserfassungswarnung an den Patienten abgegeben wurde oder nachdem der Patient eine Kardioversionstherapie durch die Programmierereinrichtung **322** angefordert hat, wird das Register **563** gesetzt, um anzugeben, dass der Patient die Fibrillationserfassungswarnung empfangen hat oder eine Therapie angefordert hat. Unmittelbar danach beginnt der Verzögerungszeitgeber **565** mit der Festlegung der Warnverzögerungsperiode und leitet die Kommunikation mit dem Arzneimittelverabreichungssystem **320** über den RF-Sender **592** und die Antenne **594** ein. Die Verzögerungsperiode definiert ein Zeitintervall von dem Zeitpunkt, zu dem der Patient die Warnung empfängt oder die Therapie anfordert, bis zu dem Zeitpunkt, zu dem der Patient zuerst erwarten sollte, die elektrische Energie zur Kardioversion zu empfangen. Die Verzögerungszeit ist vorzugsweise zwischen einer Minute und zwanzig Minuten programmierbar, um ausreichend Zeit zu gewähren, um zu ermöglichen, dass die Schmerzlinderungstherapie wirksam wird und damit sich der Patient auf den Empfang der elektrischen Energie zur atrialen Kardioversion vorbereiten kann. Eine zweite Warnung kann wahlweise kurz vor der Abgabe des Kardioversionsimpulses gegeben werden, falls dies erwünscht ist. Falls der Patient die schmerzlindernde Wirkung der Schmerzlinderungstherapie während der Warnverzögerung nicht spürt, kann er die Programmierereinrichtung **322** verwenden, um den Verzögerungszeitgeber **565** zurückzusetzen und die Abgabe des Kardioversionsimpulses zu verzögern, bis der Zeitgeber **565** abläuft. Alternativ kann es die Programmierereinrichtung dem Patienten stattdessen ermöglichen, die Abgabe des Impulses zu verzögern, bis der Patient die schmerzlindernde Wirkung spürt, und die Ausführung der Kardioversionstherapie nur nach einem vom Patienten eingeleiteten Freigabesignal an die implantierte Vorrichtung zulassen, wodurch angegeben wird, dass die Therapie ausgeführt werden kann. Gemäß einer weiteren Alternative kann die Programmierereinrichtung verwendet werden, um die Therapie während der Warnverzögerung einfach abzubrechen, was besonders nützlich sein kann, falls die Therapie ursprünglich vom Patienten angefordert wurde und die Symptome des Patienten abgeklungen sind.

[0129] Ein Warnsystem, wie es voranstehend beschrieben wurde, welches eine Vorrichtung aufweist, die spezifisch für das Bereitstellen der Warnung ausgelegt ist, ist möglicherweise nicht erforderlich, falls der Patient unabhängig spüren kann, dass das

Schmerzmittel wirksam wird.

[0130] **Fig. 25** zeigt eine als Beispiel dienende Elektrotransport-Verabreichungsvorrichtung, die in Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung verwendet werden kann. Die Vorrichtung **320** weist ein oberes Gehäuse **346**, eine Leiterplattenanordnung **348**, ein unteres Gehäuse **356**, eine Anode **357**, eine Kathode **359**, einen Anoden-Vorratsbehälter **362**, einen Kathoden-Vorratsbehälter **364** und einen hautverträglichen Klebstoff **367** auf. Das obere Gehäuse **346** weist seitliche Flügel **345** auf, die dabei helfen, die Vorrichtung **320** an der Haut eines Patienten zu halten. Das obere Gehäuse **346** besteht vorzugsweise aus einem spritzgießbaren Elastomer (beispielsweise Ethylenvinylacetat). Die gedruckte Leiterplattenanordnung **348** weist eine integrierte Schaltung **349** auf, die mit diskreten Komponenten **352**, einer Antenne **354** und einer Batterie **350** gekoppelt ist. Die Leiterplattenanordnung **348** ist am Gehäuse **346** durch Stäbe (in **Fig. 25** nicht dargestellt) angebracht, die durch Öffnungen **343a** und **343b** hindurchtreten, wobei die Enden der Stäbe erwärmt bzw. geschmolzen sind, um die Leiterplattenanordnung **348** an das Gehäuse **346** anzuschmelzen. Das untere Gehäuse **356** ist an dem oberen Gehäuse **346** durch Klebstoff **367** angebracht, wobei die obere Fläche **372** des Klebstoffs **367** sowohl an dem unteren Gehäuse **356** als auch an dem oberen Gehäuse **346**, einschließlich der unteren Flächen der Flügel **345**, haftet.

[0131] Auf der Unterseite der Leiterplattenanordnung **348** ist eine Knopfzellenbatterie **350** (teilweise) dargestellt. Es können auch andere Batterietypen zum Speisen der Vorrichtung **320** verwendet werden.

[0132] Die Vorrichtung **320** besteht im wesentlichen aus der Batterie **350**, den elektronischen Schaltungsanordnungen **349**, **352**, **354**, den Elektroden **357**, **359** und den Hydrogel-Arzneimittelvorratsbehältern **362**, **364**, die alle in eine abgeschlossene Einheit integriert sind. Die Ausgänge (in **Fig. 25** nicht dargestellt) der Leiterplattenanordnung **348** stellen durch Öffnungen **358**, **358'** in den Vertiefungen **360**, **360'**, die in dem unteren Gehäuse **356** ausgebildet sind, über elektrisch leitende Klebestreifen **366**, **366'** elektrischen Kontakt mit den Elektroden **359** und **357** her. Die Elektroden **357** und **359** stehen wiederum in direktem mechanischem und elektrischem Kontakt mit den Oberseiten **368**, **368'** der Arzneimittelvorratsbehälter **362** und **364**. Die Unterseiten **370'**, **370** der Arzneimittelvorratsbehälter **362**, **364** berühren die Haut des Patienten durch die Öffnungen **365'**, **365** in dem Klebstoff **367**.

[0133] Die Vorrichtung **320** weist optional ein Merkmal auf, das es dem Patienten ermöglicht, sich selbst eine Dosis eines Arzneimittels durch Elektrotransport zu verabreichen. Nach dem Drücken eines Druckknopfschalters **342** liefert die elektronische Schal-

tungsanordnung an der Leiterplattenanordnung **348** über ein Abgabeintervall einer vorgegebenen Länge einen vorgegebenen Gleichstrom zu den Elektroden bzw. Vorratsbehältern **357**, **362** bzw. **359**, **364**. Der Druckknopfschalter **342** befindet sich zweckmäßigerweise auf der Oberseite der Vorrichtung **320** und lässt sich durch die Kleidung leicht betätigen. Ein zweifaches Drücken des Druckknopfschalters **342** innerhalb eines kurzen Zeitraums von beispielsweise drei Sekunden wird vorzugsweise zum Aktivieren der Vorrichtung zur Abgabe des Arzneimittels verwendet, wodurch die Wahrscheinlichkeit einer unbeabsichtigten Aktivierung der Vorrichtung **320** minimiert wird. Vorzugsweise sendet die Vorrichtung dem Benutzer eine sichtbare, tastbare und/oder hörbare Bestätigung über das Einsetzen des Arzneimittelverabreichungsintervalls dadurch, dass die LED **344** zu leuchten beginnt, durch eine TEN-artige Stimulation über die Elektroden **357** und **359** und/oder durch ein hörbares Tonsignal beispielsweise von einem "Pieper". Arzneimittel werden durch Elektrotransport durch die Haut des Patienten, beispielsweise am Arm oder Körper, über ein vorgegebenes Verabreichungsintervall verabreicht.

[0134] Die Anode **357** besteht vorzugsweise aus Silber, und die Kathode **359** besteht vorzugsweise aus Silberchlorid. Beide Vorratsbehälter **362** und **364** bestehen vorzugsweise aus Polymergelmateriale. Die Elektroden **357**, **359** und die Vorratsbehälter **362**, **364** sind in dem unteren Gehäuse **356** aufgenommen.

[0135] Eine flüssige Arzneimittellösung oder eine Suspension ist in mindestens einem von den Vorratsbehältern **362** und **364** enthalten. Es können Arzneimittelkonzentrationen im Bereich von etwa 1×10^{-4} M bis 1,0 M oder mehr verwendet werden, wobei Arzneimittelkonzentrationen im unteren Abschnitt des Bereichs bevorzugt sind. Typischerweise enthält der das Arzneimittel enthaltende Vorratsbehälter auch das ausgewählte Desensibilisierungsmittel in einer Menge und Konzentration, die zum Bereitstellen des Flusses wirksam sind, der zum Verringern oder Verhindern der Sensibilisierung der Haut oder der Schleimhaut erforderlich ist.

[0136] **Fig. 26** zeigt ein vereinfachtes schematisches Blockdiagramm der integrierten Schaltung **349** des Arzneimittelverabreichungssystems **320**. Ein Mikroprozessor **372** empfängt, von einem in über den bidirektionalen Bus **379** verbundenen RAM/ROM **374** enthaltenen Programm gesteuert, Befehle von der IMD **312** über einen Empfänger **378** und eine Antenne **354**. Nach einem Befehl zum Einleiten der Arzneimittelverabreichung leitet der Mikroprozessor **372** die Arzneimittelverabreichung durch einen Arzneimittelverabreichungs-Steuerblock **380** ein, der die iontophoretische Arzneimittelverabreichung durch zwei Elektroden (nicht dargestellt) einleitet. Ein Zeitgeber

377 legt, gesteuert durch in dem RAM/ROM **374**, der zuvor über die in [Fig. 26](#) nicht dargestellte Programmierereinrichtung **322** programmiert wurde, gespeicherte Intervalle die Zeitdauer für die Arzneimittelverabreichung fest. Nachdem der Zeitgeber **377** abgelaufen ist, wird ein Signal von dem Senderblock **376** und von der Antenne **354** unter Verwendung des voranstehend beschriebenen Telemetriesystems zu der IMD **312** gesendet.

[0137] Es hat sich gezeigt, dass durch die Infusion verschiedener analgetischer Medikamente oder Arzneimittel (oder einfach "Schmerzmittel"), einschließlich Opiaten (d.h. Morphinsulfat, Hydromorphon) und Nicht-Opiaten (d.h. Alpha-2-adrenergische Antagonisten und neuronenspezifische Calciumkanal-Blockiermittel), eine schnelle und wirksame Schmerzfremheit nach der Verabreichung erreicht werden kann. Abhängig von dem spezifischen verabreichten Schmerzmittel wird auch mitgeteilt, dass das Einsetzen der Schmerzunterdrückung in wenigen Minuten bis einer Stunde auftritt und dass die Dauer der Schmerzfremheit von 4 bis 24 Stunden reichen kann. Die Verzögerung des Einsetzens der Schmerzfremheit ist nicht problematisch, weil eine schnelle Kardioversion im Gegensatz zu einer ventrikulären Fibrillation nicht für eine atriale Fibrillation erforderlich ist. Die Zeit bis zur Schmerzfremheit kann vom System **330** verwendet werden, um das Fortsetzen der atrialen Fibrillation neu zu überprüfen, Speicherkondensatoren zum Abgeben von Kardioversionsschocks zu laden, und eine ventrikuläre Erfassung zu gewährleisten, um eine Synchronisation des Kardioversionsschocks mit der R-Zacke des Herzzyklus zu ermöglichen.

[0138] Eine erste alternative Ausführungsform der Erfindung kann das Arzneimittelverabreichungssystem **320** zur Verabreichung eines Mittels zum Verringern der Kardioversions- oder Defibrillationsschwelle, wie D-Salotol, Procainamid oder Quinidin, als Alternative zur Ausführung der voranstehend erörterten Schmerzlinderungstherapien oder in Zusammenhang mit diesen verwenden. Die Verringerung der Defibrillationsschwelle in einem solchen Fall ermöglicht einen weniger schmerzhaften Kardioversionsimpuls mit einer verringerten Amplitude. Die Verabreichung eines den Schwellenwert verringernenden Mittels kann demgemäß als eine Schmerzlinderungstherapie oder als Teil einer Schmerzlinderungstherapie verwendet werden. Gemäß einer komplexeren Ausführungsform könnten zwei getrennte Arzneimittelverabreichungssysteme verwendet werden, um die Verabreichung des den Schwellenwert verringernenden Mittels für sich oder in Zusammenhang mit einem Schmerzmittel zu ermöglichen.

[0139] Eine zweite alternative Ausführungsform der Erfindung kann das Arzneimittelverabreichungssystem **320** zum Verabreichen diuretischer und blutdruckregelnder Mittel, wie Thiaziddiuretika (Hydro-

chlorthiazid, Chlorthalidon), die gewöhnlich für einen milden Herzfehler angemessen sind, und Schleifen-diuretika (Furosemid, Bumetanid, Ethacrynsäure), die für eine schwere Volumenüberlastung oder ein thiazidresistentes Ödem reserviert sind, verwenden. Zusätzlich wurde gezeigt, dass ACE-Hemmer das Fortschreiten von Herzfehlern in Patienten mit einer symptomatischen und asymptomatischen Dysfunktion des linken Ventrikels verhindern oder verlangsamen. Gegenwärtig werden vier Mittel für die Behandlung von CHF (Congestive Heart Failure – kongestiver Herzfehler) verwendet, nämlich Captopril, Enalapril, Lisinopril und Quinapril. Die Implementation der IMD **312** gemäß dieser Ausführungsform verwendet das Chronicle™-CHF-Überwachungssystem von Medtronic, welches in US-A-5 535 752 und US-A-6 155 267 beschrieben ist. Die IMD **312**, wie sie im Patent mit der Endnummer **267** beschrieben ist, überwacht chronische Daten, welche mindestens einen physiologischen Parameter darstellen. Die chronischen Daten werden überwacht, um Zustandsänderungen des mindestens einen physiologischen Parameters zu erfassen. Daten, die erfassten Zustandsänderungen zugeordnet sind, werden innerhalb der IMD **312** gespeichert. Die Erfassung von Zustandsänderungen des mindestens einen physiologischen Parameters erfolgt durch Einrichten einer Basislinie (beispielsweise einer mittleren Referenzlinie und oberer und unterer Kontrollgrenzen) und anschließendes Feststellen, ob die überwachten chronischen Daten vorbestimmte, vorprogrammierte Bedingungen erfüllen (beispielsweise Bedingungen, welche auf der mittleren Referenzlinie und den oberen und unteren Kontrollgrenzen beruhen), welche eine Zustandsänderung des mindestens einen physiologischen Parameters angeben. Falls Daten außerhalb dieser vorgegebenen Grenzen auftreten, sendet die IMD **312** Telemetriedaten zum Arzneimittelverabreichungssystem **320**, um die Verabreichung des geeigneten Arzneimittels einzuleiten, wie hier voranstehend beschrieben wurde.

[0140] Eine dritte alternative Ausführungsform kann das Arzneimittelverabreichungssystem **320** durch Aufnehmen der Merkmale und der Funktion, wie in dem US-Patent 5 987 356 beschrieben ist, als Patientenaktivator bzw. Programmierereinrichtung **322** verwenden.

[0141] [Fig. 27](#) zeigt ein Flussdiagramm eines Arbeitsvorgangs des in [Fig. 24](#) dargestellten Systems. In Schritt S100, der stets fort dauert (außer während der Abgabe des atrialen Kardioversionsschocks), wird die atriale Aktivität des Herzens erfasst. In Schritt S102 wird der atriale Fibrillationserfassungsalgorithmus im atrialen Fibrillationsdetektor **570** aufgerufen. Falls eine Erfassung stattfindet, sendet die IMD **330** in Schritt S104 ein Signal über die Arzneimittelzufuhrsteuerung **590**, den RF-Sender **592** und die Antenne **594** zu dem Arzneimittelverabreichungs-

system **320**, um bei S105 die Zufuhr eines programmierten Bolus des Schmerzmittels vom Arzneimittelspender **320** einzuleiten.

[0142] Der Ladungszufuhrsteuerung **572** kann vorgeschrieben werden, mit dem Aufladen der Speicherkondensatoren zu beginnen, es ist jedoch bevorzugt, das Aufladen der Kondensatoren bis zum Ende der Verzögerung aufzuschieben, damit das Schmerzmittel wirksam wird, und mit dem Aufladen der Kondensatoren während der Wirksamkeit des Schmerzmittels, d.h. während des Zeitraums, in dem erwartet wird, dass das Schmerzmittel wirksam ist, zu beginnen. Bei S107 sendet das Pflaster **520** eine Bestätigung des Abschlusses der Arzneimittelzufuhr zur IMD **312** zurück. Zusätzliche Warnschritte für den Patienten, um den Status der Erfassung, der Arzneimittelverabreichung und des Kardioverters anzuzeigen, können aufgenommen werden, sind jedoch in dem Flussdiagramm aus [Fig. 7](#) nicht dargestellt.

[0143] Ein Verzögerungszeitgeber **565** wird geladen und aktiviert, um die Verzögerung für die Schmerzmittelwirkung zeitlich auszumessen, die in den Schritten S106 und S108 auftreten soll. Während dieser Verzögerung kann das Fortdauern der atrialen Fibrillationsepisode in den Schritten S100 und S102 überprüft werden, und der Algorithmus kann an diesem Punkt wahlweise unterbrochen werden. Weil jedoch Ausbrüche einer atrialen Fibrillation wieder auftreten und der Bolus des Schmerzmittels bereits verabreicht wurde, ist eine erneute Bestätigung am Ende der Verzögerungszeiten ausreichend, um festzustellen, ob die Kardioversionschocktherapie auszuführen ist oder nicht.

[0144] Wenn der Verzögerungszeitgeber **565** in Schritt S108 abläuft, wird er während der Schmerzmittelwirksamkeitszeit zurückgesetzt und in Schritt S110 ausgelöst. Die Erfassung der atrialen Fibrillation wird in Schritt S112 während der Schmerzmittelwirksamkeitszeit erneut bestätigt. Falls sie erst nach Ablauf der Schmerzmittelwirksamkeitszeit erneut bestätigt wird, ist es erforderlich, die Schritte S104-S114 zu wiederholen, bis sie während einer Schmerzmittelwirksamkeitszeit erneut bestätigt wird.

[0145] Anschließend wird in Schritt S116 eine Ladungszufuhrsteuerung **572** vorgeschrieben, um die Speicherkondensator-Ladeschaltung **574** zu aktivieren, damit sie die Hochspannungs-Ausgangskondensatoren auf die in der Pegelstufe **569** festgelegte Kardioversionsenergie lädt. Der Mikrocomputer **562** legt dann ein Synchronisationszeitintervall in der Intervallfestlegungsstufe **566** anhand einer durch den R-Zacken-Detektor **552** erfassten R-Zacke fest. Der ventrikuläre Zeitgeber **564** liefert dann dem ventrikulären und dem atrialen Messverstärker **550** und **554** ein Austastsignal. Beide Operationen können in Schritt S118 ausgeführt werden. Die erneute Bestäti-

gung der fortgesetzten atrialen Fibrillation kann auch zwischen den Schritten S116 und S118 ausgeführt werden.

[0146] Beim Verstreichen des Synchronisationszeitintervalls in dem ventrikulären Zeitgeber **564** wird durch die Ladungszufuhrsteuerung ein Befehl ausgegeben, um eine Entladeschaltung **576** zu betätigen, damit sie den atrialen Kardioversionschock über die Elektroden **544** und **546** verabreicht. Nachdem der atriale Kardioversionschock verabreicht wurde, werden der atriale und der ventrikuläre Messverstärker wieder aktiviert, und das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein der atrialen Fibrillation wird in Schritt S112 wieder getestet. Falls die Episode beendet wurde, springt der Algorithmus zu Schritt S100 zurück.

[0147] Falls die Episode nicht beendet wurde, können die Schritte aus [Fig. 27](#) wiederholt werden. Nach einer bestimmten Anzahl von Versuchen können die verfügbaren Therapien erschöpft sein. Unabhängig davon, ob die Therapien erfolgreich sind, ist es wahrscheinlich, dass dem Patienten geraten wurde, den behandelnden Arzt zu kontaktieren. Die Ereignisgeschichte der Episoden und der verabreichten Therapien wird zur anschließenden Telemetrie und Analyse durch den Arzt in einer auf dem Fachgebiet wohlbekanntem Weise im RAM **582** aufgezeichnet, um das Reprogrammieren von Therapien zu unterstützen.

[0148] Demgemäß beinhaltet die methodologische Abfolge für das Bereitstellen der Schmerzlinderungstherapie, um den durch Abgeben der atrialen Kardioversionsenergie herbeigeführten Schmerzen entgegenzuwirken, das anfängliche Erfassen einer atrialen Fibrillation, das optionale Warnen des Patienten, die Arzneimittelinfusionstherapie zur Erzeugung der Schmerzfreiheit, das zeitliche Ausmessen, um zu ermöglichen, dass die Schmerzfreiheit eintritt, und das Laden von Speicherkondensatoren, die erneute Bestätigung der atrialen Fibrillation, die Abgabe der Kardioversionsenergie und die Bestätigung, dass eine erfolgreiche atriale Fibrillation stattgefunden hat. Falls eine erfolgreiche atriale Kardioversion nicht stattfinden sollte, werden die Schritte aus [Fig. 27](#) wieder eingeleitet, wobei jedoch die Arzneimittelverabreichung nicht wiederholt wird, es sei denn, dass die Schmerzmittelwirksamkeitszeit abgelaufen ist, um eine Arzneimittelüberdosis zu verhindern.

[0149] Abhängig von dem eingesetzten Schmerzmittel kann es auch erwünscht sein, einen weiteren Zeitgeber aufzunehmen, um die Abgabe eines weiteren Schmerzmittelbolus von der vorhergehenden Abgabe an für eine weitere zeitliche Verzögerung zu unterbinden, um eine Arzneimittelüberdosis zu verhindern. Ein solcher Zeitgeber kann die kumulative Menge des über einen festgelegten Zeitraum abgegebenen Schmerzmittels berücksichtigen.

[0150] Zusätzlich kann es wünschenswert sein, dem Patienten die Option zu geben, die Programmierereinrichtung **322** zu verwenden, um vorübergehend die Abgabe einer erhöhten Schmerzmittelmenge zu programmieren, falls die gewünschte Schmerzunterdrückungswirkung bei der permanent programmierten Einstellung nicht erreicht wird. Ein Zeit- und Datums-Datensatz solcher vom Patienten programmierter Erhöhungen können zur Betrachtung durch den Arzt im Systemspeicher gehalten werden, und die wiederholte Verwendung der Programmierereinrichtung kann unterbunden werden.

[0151] Ein physiologisches Überwachungssystem besteht aus einer implantierbaren therapeutischen Vorrichtung (beispielsweise einem Schrittmacher oder einem ICD) und einer extern angebrachten externen Überwachungseinrichtung mit: 1) Elektroden zum Erfassen des elektrischen Verhaltens der implantierten Vorrichtung, 2) einer Steuereinrichtung, 3) einer Leistungsquelle und 4) einem Funksender zum Senden von Informationen zu einem externen Empfangssystem. Das externe Überwachungssystem überwacht die therapeutische elektrische Ausgabe der implantierbaren Vorrichtung ständig und decodiert das elektrische Verhalten nach zuvor festgelegten Algorithmen, um eindeutig abzuleiten, was die implantierte Vorrichtung misst. Der Funksender in der externen Überwachungseinrichtung sendet dann die decodierten Daten zu einem externen Empfänger, der sie anschließend zu einem Patientenüberwachungssystem weiterleitet. Diese Erfindung ermöglicht es einer externen Überwachungseinrichtung, physiologische Daten ohne Verwendung von Telemetrie einfach durch Überwachen der leicht feststellbaren elektrischen Therapie (beispielsweise eine Stimulation oder Hochspannungs-Kardioversion/Defibrillation, die von der implantierten Vorrichtung ausgeführt wird) zu empfangen.

[0152] Implantierte Vorrichtungen, wie Schrittmacher und ICD, nehmen ständig ihre zugeordnete physiologische Umgebung wahr. Beispielsweise erfassen Schrittmacher und ICD stets die native elektrische Aktivität in den Atria und Ventrikeln, zugeordnete Daten, wie die Aktivität und Atmung, und abgeleitete Parameter, wie das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein einer Mitnahme, von Leitungsintegritätsproblemen und dergleichen. Um zu wissen, was eine implantierte Vorrichtung wahrnimmt, wird weit verbreitet eine Funktelemetrie, typischerweise im Bereich von 175 kHz, verwendet, um den Speicher in der Vorrichtung abzufragen. Hierfür ist ein hoch entwickeltes Instrument in der Art einer Programmierereinrichtung erforderlich, das in der Lage ist, sich mit der implantierten Vorrichtung auszutauschen, und es sind auch Rechenfähigkeiten erforderlich, um die Daten in dem Telemetriestrom zu decodieren. Ein anderes Verfahren zum Feststellen, was die Vorrichtung wahrnimmt, besteht in der Verwendung eines Merk-

mals in der Art einer "Patientenwarnung", wobei die Vorrichtung tatsächlich einen hörbaren Ton erzeugt, wenn bestimmte wahrgenommene Bedingungen erfüllt sind (in der Art eines Leitungsproblems). Hierbei ist es erforderlich, dass der Patient auf den Ton hört, entscheidet, was der Ton bedeutet, und eine im Gesundheitswesen tätige Person kontaktiert.

[0153] Die folgenden sind Beispiele der Erfassung durch die Elektroden: 1) die Erfassung von Arrhythmien, 2) die Erfassung einer Vorrichtungsfehlfunktion in der Art eines Leitungsfehlers oder einer Fehlprogrammierung und 3) die Erfassung zugrunde liegender physiologischer Parameter in der Art der Hämodynamik und anderer gemessener Parameter.

[0154] Die therapeutische elektrische Ausgabe einer implantierbaren therapeutischen Vorrichtung in der Art eines Schrittmachers oder eines ICDs ist von der Hautoberfläche unter Verwendung von EKG-Elektroden und eines Standard-EKG-Vorverstärkers, die auf dem Fachgebiet wohlbekannt sind, leicht feststellbar. Die therapeutische elektrische Ausgabe eines Schrittmachers besteht aus Stimulationsimpulsen im Bereich von 1 bis 5 Volt, welche von Hautelektroden als Signale mit einigen Millivolt erfasst werden können. Die Hochspannungs-Defibrillationsausgabe eines implantierbaren Defibrillators besteht aus Rampenwellenformen im Bereich einiger hundert Volt, welche wiederum leicht als Signale mit einigen Volt an der Hautoberfläche erfasst werden können. Die therapeutische elektrische Ausgabe einer implantierbaren therapeutischen Vorrichtung geschieht als eine Antwort auf einen Satz wahrgenommener Bedingungen. Es ist häufig möglich, eine 1-1-Abbildung zwischen einem spezifischen Typ einer therapeutischen elektrischen Ausgabe und den wahrgenommenen Bedingungen, die zu einer Ausgabe führen, auf der Grundlage der Eigenschaften der spezifischen implantierten Vorrichtung und der Art, in der sie programmiert ist, zu erzeugen. Als ein sehr einfaches Beispiel sei bemerkt, dass eine ventrikuläre Stimulation in einem VVI-Schrittmacher geschieht, wenn vom Schrittmacher kein intrinsisches ventrikuläres elektrisches Signal während eines vorgegebenen Zeitintervalls erfasst wird. Daher kann das Feststellen eines regulären Satzes ventrikulärer Stimulationsimpulse als Beweis dafür angenommen werden, dass keine intrinsischen ventrikulären Depolarisationen auftreten, ohne dass es notwendig wäre, die intrinsische ventrikuläre Aktivität unabhängig zu messen. Implantierbare therapeutische Vorrichtungen haben sich in der Komplexität erheblich von der VVI-Stimulation weiterentwickelt, und es sind nun spezifische therapeutische Algorithmen in die meisten Vorrichtungen eingebaut, welche in Reaktion auf einen bestimmten Satz wahrgenommener Bedingungen ausgeführt werden. Beispielsweise ist die Frequenzabfallreaktion ("Rate Drop Response") ein spezieller Stimulationstyp, der sich leicht durch ein

schnelles Einsetzen einer regulären Stimulation bei einer verhältnismäßig hohen Frequenz (beispielsweise 120 bpm), gefolgt von einem allmählichen Abfallen der Stimulationsfrequenz über die nächsten mehreren Minuten, erkennen lässt. Dieser spezielle Algorithmus wird durch einen spezifischen Satz von Auslösekriterien, einschließlich eines Abfalls der intrinsischen ventrikulären Frequenz durch ein spezifisches Frequenzfenster über einem spezifischen Zeitfenster, aktiviert. Daher ermöglicht es die vom Rate-Drop-Response-Algorithmus erzeugte spezifische therapeutische elektrische "Signatur", die sich leicht an der Hautoberfläche erfassen lässt, der externen Vorrichtung, festzustellen, dass ein spezifischer Typ einer intrinsischen Frequenzänderung aufgetreten ist, und diese Informationen zu einem Patientenüberwachungssystem zu senden. Ähnlich kann ein ICD programmiert werden, um ein Bündel einer selbstdekrementierenden Antitachykardiestimulation ("auto-decremental anti-tachycardia pacing" – ATP) abzugeben, falls eine ventrikuläre Arrhythmie mit einer bestimmten Frequenz erfasst wird. Die externe Überwachungseinrichtung kann leicht das spezifische Muster der selbstdekrementierenden ATP als eine "Signatur" einer ventrikulären Arrhythmie erfassen und ähnlich diese Arrhythmie identifizieren und die Erfassung zu einem externen Patientenüberwachungssystem senden. Es gibt viele andere Beispiele eindeutiger therapeutischer elektrischer "Signaturen", die vom externen Überwachungssystem verwendet werden können, um eine spezifische Diagnose zu erzeugen. Zusätzlich, zur Erfassung physiologischer Bedingungen in der Art von Arrhythmien könnte diese Vorrichtung auch mögliche Fehlfunktionen oder Probleme an der implantierten Vorrichtung erfassen. Beispielsweise geschieht eine ventrikuläre Sicherheitsstimulation in Reaktion auf einen während einer Refraktärperiode des Schrittmachers gemessenen Schlag. Die Sicherheitsstimulation ist durch ihr charakteristisches Kopplungsintervall von der vorhergehenden Stimulation leicht erkennbar. Eine häufige ventrikuläre Sicherheitsstimulation gibt manchmal ein Leitungsisolationsproblem an. Daher könnte die Feststellung einer häufigen ventrikulären Sicherheitsstimulation eine Übertragung "mögliches Problem einer ventrikulären Leitung" einleiten. Falls die Überwachungseinrichtung auch die intrinsische elektrische Aktivität des Herzens erfasst (beispielsweise leicht erfasste QRS-Komplexe), könnten Beziehungen zwischen der therapeutischen elektrischen Ausgabe der Vorrichtung und dem erfassten intrinsischen Rhythmus das Detektionsschema weiter bereichern. Beispielsweise könnte eine Dissoziation zwischen ventrikulären Stimulationsspitzen und intrinsischen ventrikulären Schlägen einen Mitnahmeverlust angeben. Die Erfassung dieses Musters könnte die Nachricht "möglicher Mitnahmeverlust" erzeugen. Eine andere mögliche Verwendung besteht darin, zugrunde liegende physiologische Bedingungen zu erfassen, auf die die implantierte Vorrichtung

reagiert. Beispielsweise können künftige implantierbare therapeutische Vorrichtungen Hämodynamiksensoren oder Ischämiesensoren aufweisen. Es ist vorstellbar, dass die implantierte Vorrichtung mit einem spezifischen therapeutischen elektrischen Eingriff auf der Grundlage der Daten von diesen Sensoren reagieren kann. Beispielsweise kann ein implantierbarer Schrittmacher so programmiert werden, dass er einen bestimmten Typ eines Stimulationsfrequenzrückfalls durchläuft, falls eine Ischämie festgestellt wird. Dieses spezifische Verhalten könnte als eine wahrgenommene Ischämie angehend decodiert werden. Mit Bezug auf [Fig. 1](#) sei bemerkt, dass Elektroden auf den Patienten (links) aufgebracht werden und mit dem EKG-Vorverstärker am externen Überwachungssystem verbunden werden. Der EKG-Vorverstärker sendet das verstärkte Signal zum Algorithmusdecodierer. Der Algorithmusdecodierer enthält typischerweise entweder einen Analog-Digital-Wandler (ADC) oder einen analogen Messverstärker mit einer Vergleicherschaltungsanordnung, um therapeutische elektrische Signale zu erfassen. Die Ausgabe von dem ADC oder Vergleicherschaltung wird dann sequenziell der Algorithmusdecodiererschaltungsanordnung zugeführt, welche das ankommende Signal mit einem Satz in dem Algorithmusspeicher-RAM gespeicherter Muster vergleicht. Der Algorithmusspeicher-RAM enthält die spezifischen therapeutischen Muster, die zum Decodieren des therapeutischen elektrischen Signals in spezifische Muster verwendet werden. Dieser RAM würde für die spezifische implantierbare Vorrichtung und die spezifische Programmierung eigens ausgelegt werden, wobei beispielsweise programmiert werden könnte, dass eine VT bei einer bestimmten Frequenz die implantierbare Vorrichtung veranlasst, einen spezifischen ATP-Typ einzuleiten. Diese Informationen würden dann in den Algorithmusspeicher-RAM geladen werden. Das Diagramm zeigt, wie der Funksender auch als ein Empfänger zum Programmieren des Algorithmusspeicher-RAMs funktionieren könnte. Der Algorithmusspeicher-RAM würde auch einen PLA enthalten, der jedes erfasste therapeutische elektrische Muster in ein einfaches Signal übersetzt, das dann zu dem Funksender gesendet wird, um es zum Empfangssystem zu übertragen. Wie in dem voranstehend erwähnten Beispiel könnte die selbstdekrementierende ATP in Reaktion auf eine erfasste VT ein "10001000"-Funksignal erzeugen, während ein Defibrillationsschock ein "11111111"-Funksignal erzeugen könnte, das der Empfänger zu dem geeigneten wahrgenommenen Rhythmus decodieren würde. In dem voranstehend angegebenen Beispiel würden andere Bedingungen, wie eine übermäßige ventrikuläre Sicherheitsstimulation, eine Dissoziation zwischen Stimulationsschlägen und intrinsischen Schlägen oder ein spezifisches Frequenzrückfallverhalten, welches eine Ischämie angibt, auch eindeutige Identifizierungscodes erzeugen. In dem Diagramm ist auch eine Steuereinrichtung angegeben, welche typischerweise aus einem

Mikroprozessor und seiner zugeordneten Software oder seinem zugeordneten Mikrocode, die oder der erforderlich ist, um die gesamte Vorrichtung zu betreiben, bestehen würde. Zusätzlich zeigt die Figur eine Leistungsquelle (beispielsweise eine Batterie, die wiederaufladbar sein könnte), welche der gesamten Elektronik in der Überwachungseinrichtung Leistung zuführt.

[0155] Ein Verfahren zur Verwendung der Erfindung weist die folgenden Schritte auf: 1) Verwenden der therapeutischen elektrischen Ausgabe einer implantierten Vorrichtung zum Unterscheiden wahrgenommener Bedingungen, welche den therapeutischen elektrischen Eingriff eingeleitet haben, 2) Veranlassen einer externen kutanen Vorrichtung, die therapeutische elektrische Ausgabe einer implantierten Vorrichtung zu erfassen, wodurch es der externen Vorrichtung ermöglicht wird, die wahrgenommenen Bedingungen der implantierten Vorrichtung zu unterscheiden, 3) Verwenden eines Algorithmusdecodierers zum Übersetzen therapeutischer elektrischer Stimulationsimpulse in spezifische wahrgenommene Bedingungen auf der Grundlage der spezifischen Eigenschaften der implantierten Vorrichtung und ihrer zugeordneten Programmierung, 4) Verwenden einer Funkverbindung zum Herunterladen spezifischer Algorithmusinformationen in den Algorithmusdecodierer, 5) Erkennen einer Fehlfunktion der implantierbaren Vorrichtung durch externes Decodieren therapeutischer elektrischer Eingriffe und 6) Erkennen zugrunde liegender physiologischer Zustände (beispielsweise einer Ischämie) durch externes Decodieren therapeutischer elektrischer Eingriffe.

[0156] Demgemäß werden Ausführungsformen der implantierbaren medizinischen Vorrichtung und des Pflastersystems offenbart. Fachleute werden verstehen, dass die vorliegende Erfindung auch mit anderen Ausführungsformen als den offenbarten verwirklicht werden kann. Die offenbarten Ausführungsformen dienen der Erläuterung und sollen nicht als einschränkend ausgelegt werden, und die vorliegende Erfindung ist nur durch die folgenden Ansprüche beschränkt.

Patentansprüche

1. Arzneimittelzuführungspflaster (130), das dazu in der Lage ist, basierend auf einer therapeutischen Handlung, die von einer implantierten medizinischen Vorrichtung vorgenommen ist, einem Patienten mit Haut eine therapeutische Substanz zu verabreichen, mit:
einem Gehäuse (141), das zur Befestigung an dem Patienten konfiguriert ist, so dass das Gehäuse die Haut des Patienten berührt,
einem Vorratsbehälter (142) für die therapeutische Substanz, der mit dem Gehäuse (141) gekoppelt ist, wobei der Vorratsbehälter für die therapeutische

Substanz einen Vorratsbehälterauslass (152) aufweist,
Sensormitteln zum Wahrnehmen der von der implantierten medizinischen Vorrichtung vorgenommenen therapeutischen Handlung mittels Wahrnehmung im Gegensatz zu Telemetrie,
Steuerungsmitteln zum Steuern der Funktionen des Pflasters mittels eines Steuerungssignals, wobei das Steuerungssignal zumindest zum Teil auf der wahrgenommenen Handlung basiert, und
Zuführungsmitteln, die wirksam mit dem Vorratsbehälterauslass gekoppelt sind, zum Zuführen einer dosierten Menge der therapeutischen Substanz zu dem Patienten in Reaktion auf das Steuerungssignal, und wobei die von der implantierten medizinischen Vorrichtung vorgenommene therapeutische Handlung das Erzeugen eines therapeutischen elektrischen Signals umfasst, wobei die Sensormittel das therapeutische elektrische Signal durch Wahrnehmung im Gegensatz zu Telemetrie wahrnehmen und wobei die Steuerungsmittel die Funktion des Pflasters zumindest zum Teil basierend auf dem wahrgenommenen therapeutischen elektrischen Signal steuern.

2. Arzneimittelzuführungspflaster nach Anspruch 1, bei dem das Pflaster (130) auf die Haut des Patienten aufgeklebt ist.

3. Arzneimittelzuführungspflaster nach Anspruch 1, bei dem das Pflaster (130) ein transdermales Arzneimittelzuführungspflaster ist.

4. Arzneimittelzuführungspflaster (130) nach Anspruch 3, bei dem das transdermale Arzneimittelzuführungspflaster ein iontophoretisches transdermales Arzneimittelzuführungspflaster umfasst.

5. Arzneimittelzuführungspflaster (130) nach Anspruch 3, bei dem das transdermale Arzneimittelzuführungspflaster ein sonophoretisches transdermales Arzneimittelzuführungspflaster umfasst.

6. Arzneimittelzuführungspflaster (130) nach Anspruch 3, bei dem das transdermale Arzneimittelzuführungspflaster einen Laser dazu verwendet, bei der Überführung des Arzneimittels durch die Haut des Patienten zu helfen.

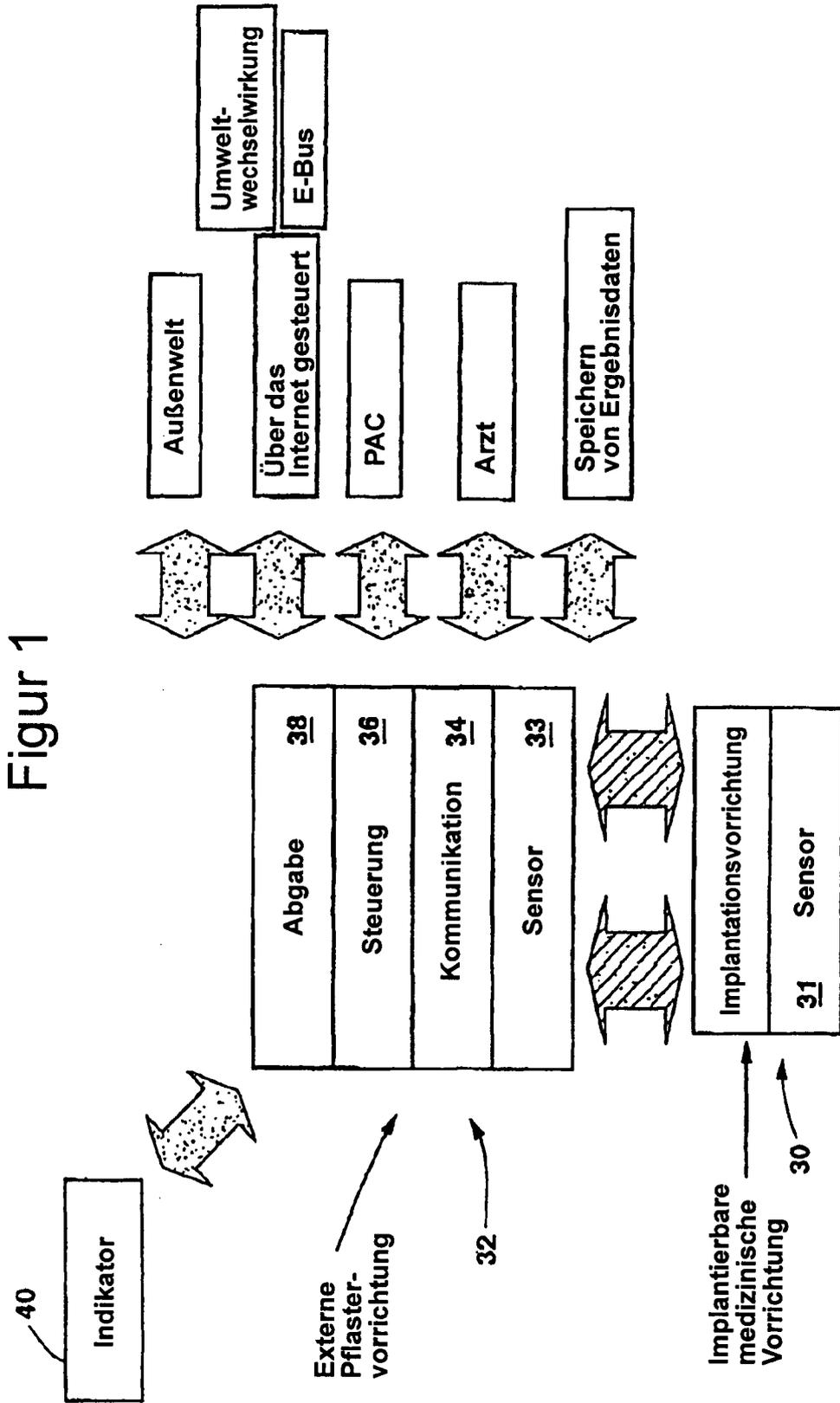
7. Arzneimittelzuführungspflaster (130) nach Anspruch 3, bei dem das transdermale Arzneimittelzuführungspflaster eine Nadel (154) dazu verwendet, dem Patienten die therapeutische Substanz zu verabreichen.

8. Arzneimittelzuführungspflaster (130) nach Anspruch 1, bei dem die therapeutische Substanz aus der aus diuretischen Arzneimitteln, Betablockern, Vasodilatoren, Phenytoin, Conantokin-G, Glucagonen, Morphinum, Hydromorphon und Naloxon bestehenden Gruppe ausgewählt ist.

9. Zuführungssystem für eine therapeutische Substanz zum Zuführen einer therapeutischen Substanz in einen menschlichen Körper unter Verwendung eines Arzneimittelzuführungspflasters nach Anspruch 1, das zusätzlich eine implantierte medizinische Vorrichtung umfasst, die dazu in der Lage ist, die therapeutische Handlung an dem menschlichen Körper zu therapeutischen Zwecken zu erzeugen.

10. Zuführungssystem für eine therapeutische Substanz nach Anspruch 9, bei dem die von der implantierten medizinischen Vorrichtung vorgenommene therapeutische Handlung das Erzeugen eines therapeutischen elektrischen Signals umfasst, wobei die Sensormittel das therapeutische elektrische Signal wahrnehmen und wobei das Steuerungsmittel die Funktionen des Pflasters zumindest zum Teil basierend auf dem wahrgenommenen therapeutischen elektrischen Signal steuern.

Es folgen 27 Blatt Zeichnungen

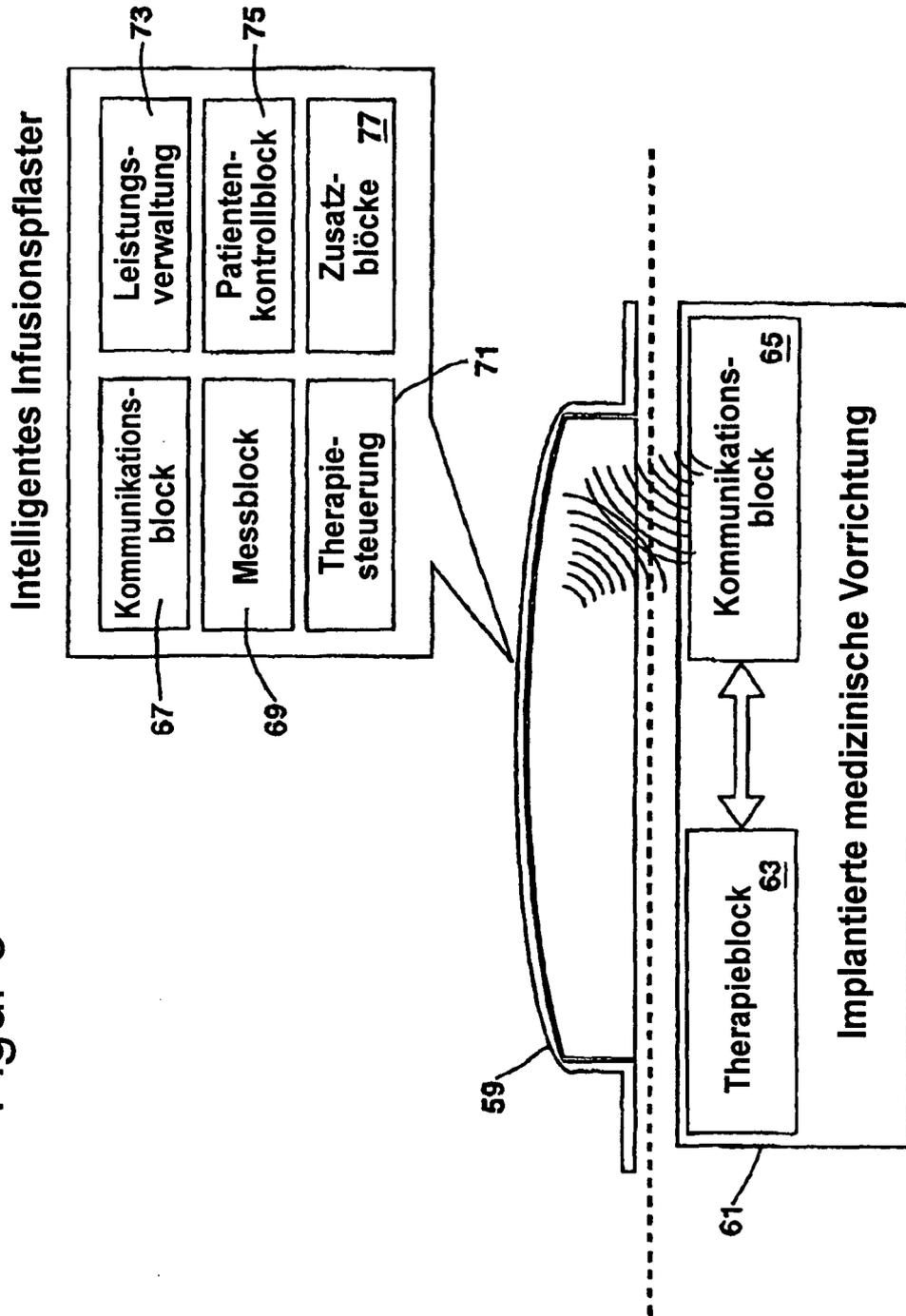


Figur 2

Antenne	<u>47</u>
IC	<u>49</u>
Batterie	<u>51</u>
Ventil	<u>53</u>
Arzneimittelvorratsbehälter	<u>55</u>
Arzneimittelantriebsmittel	<u>57</u>

45
 Externes
 Infusionspflaster
 (einschließl.
 Telemetrie)

Figur 3



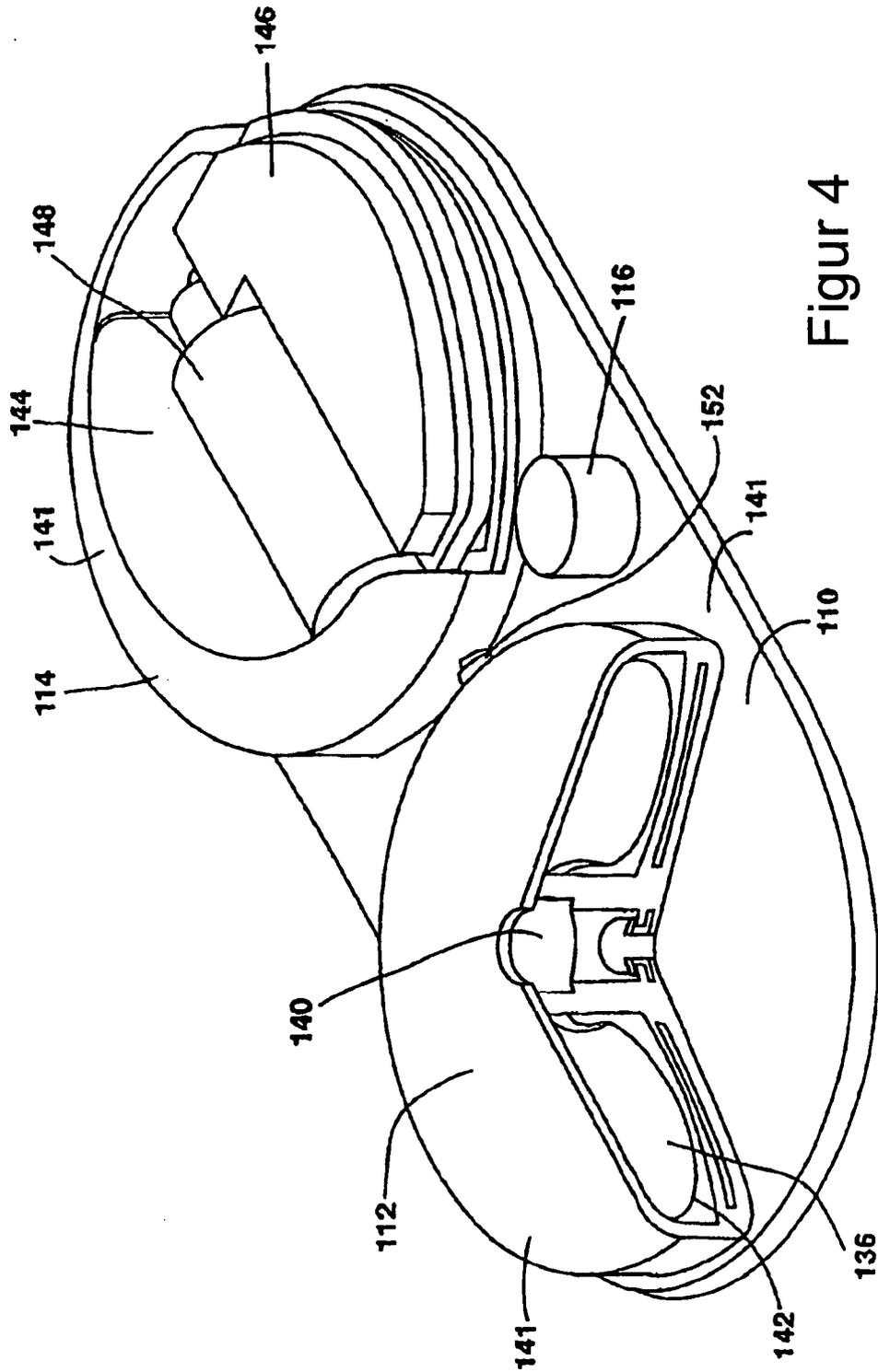
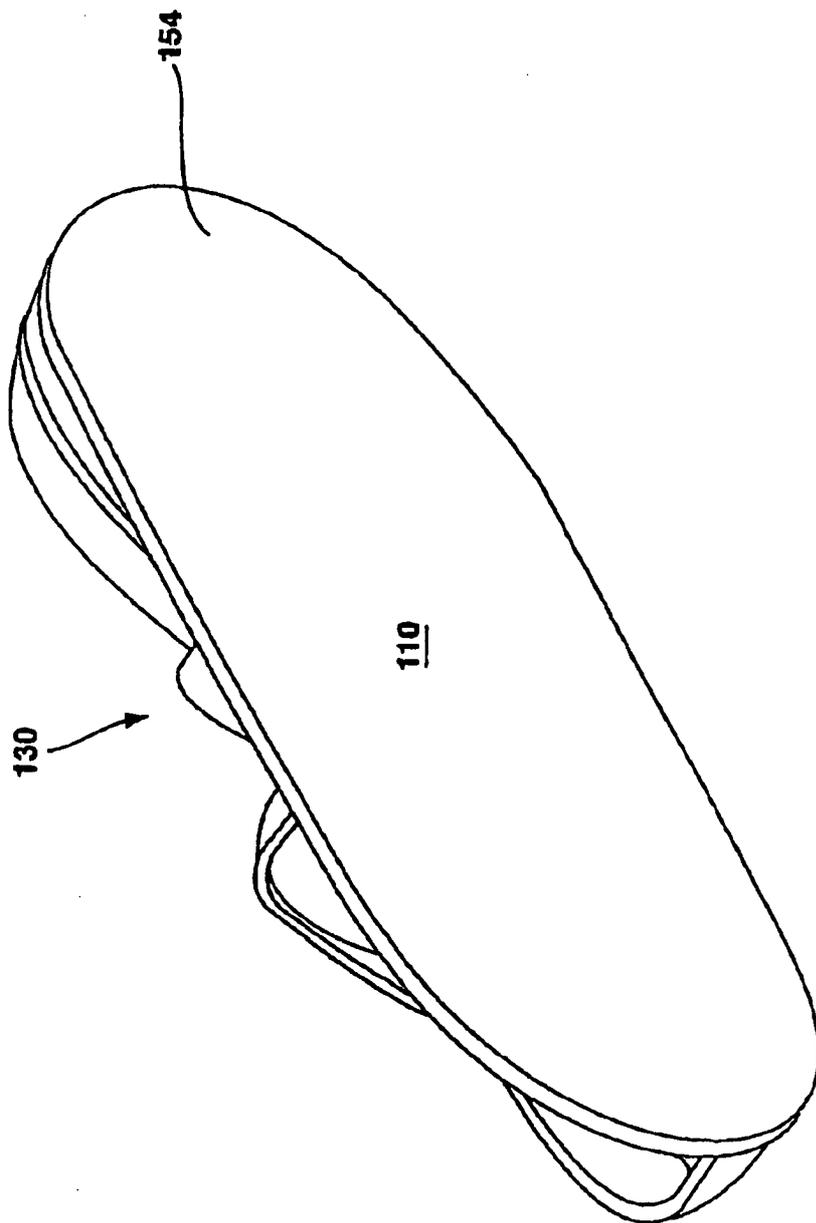
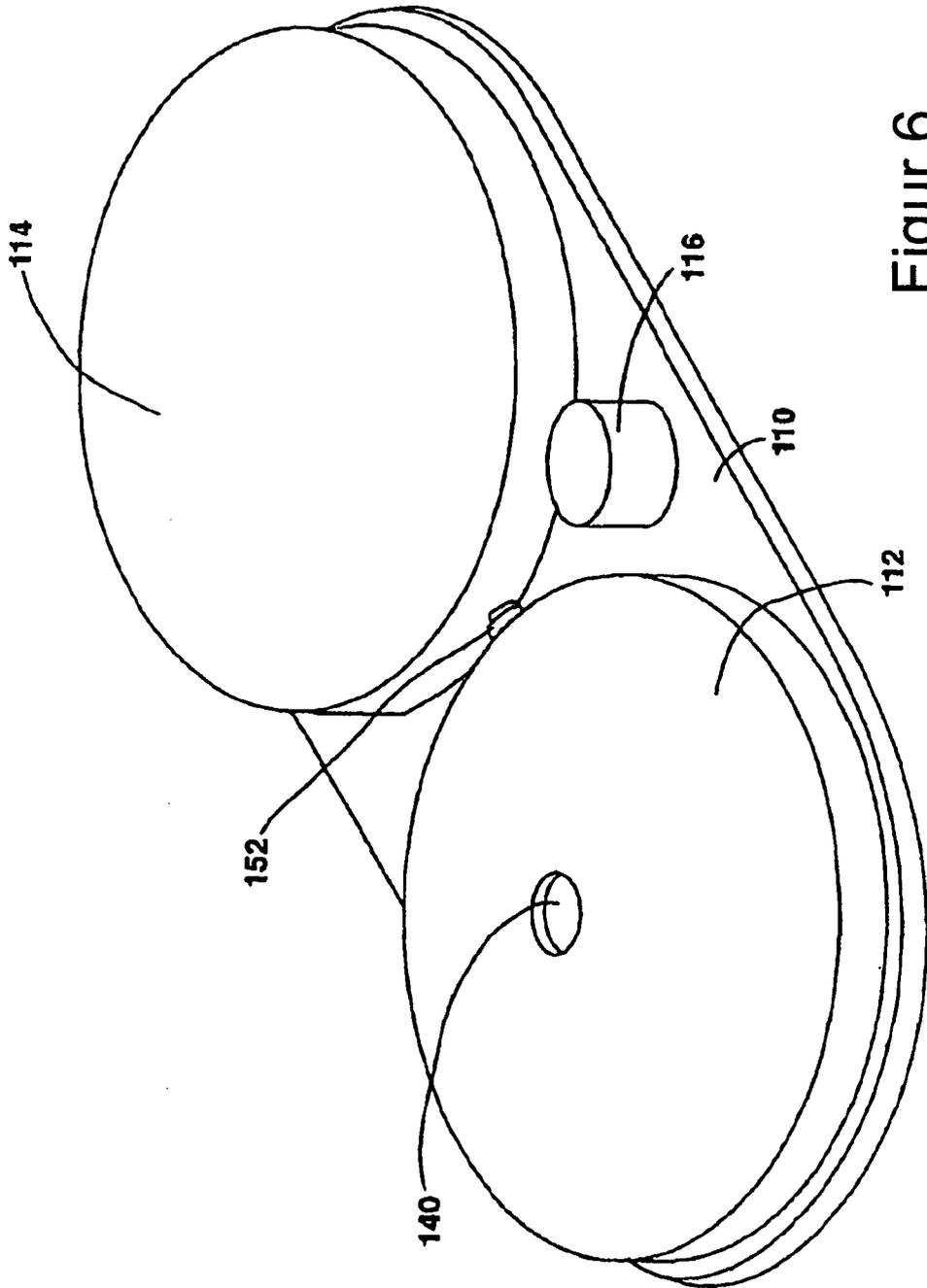


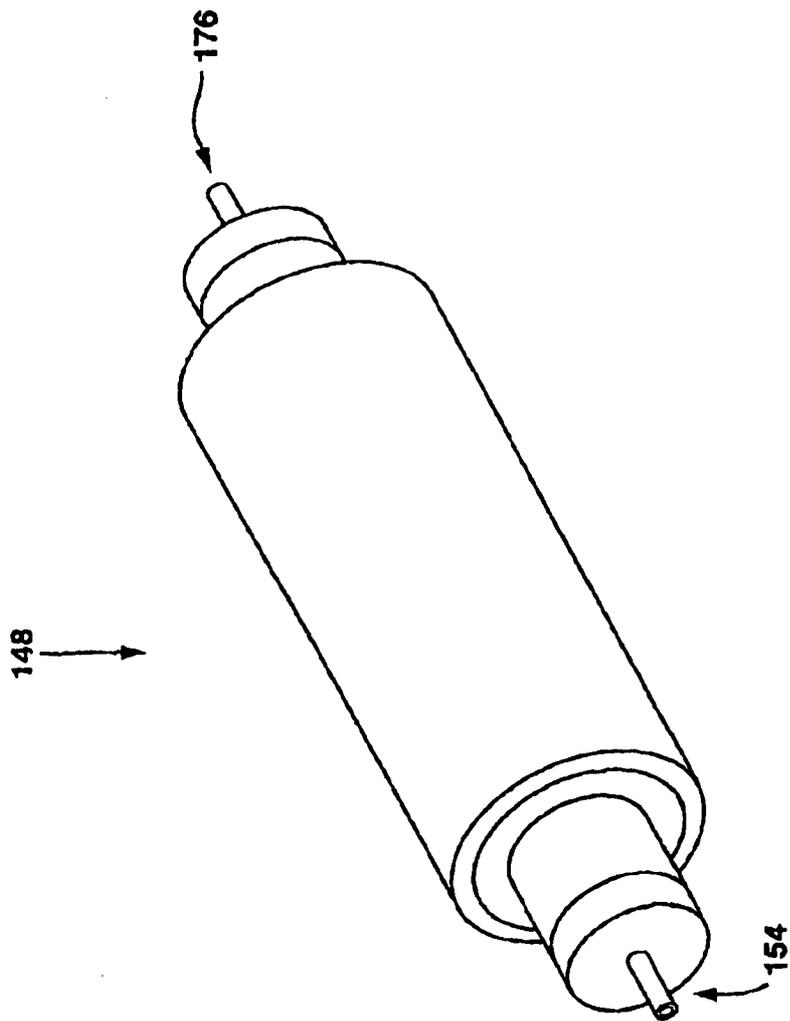
Figure 4



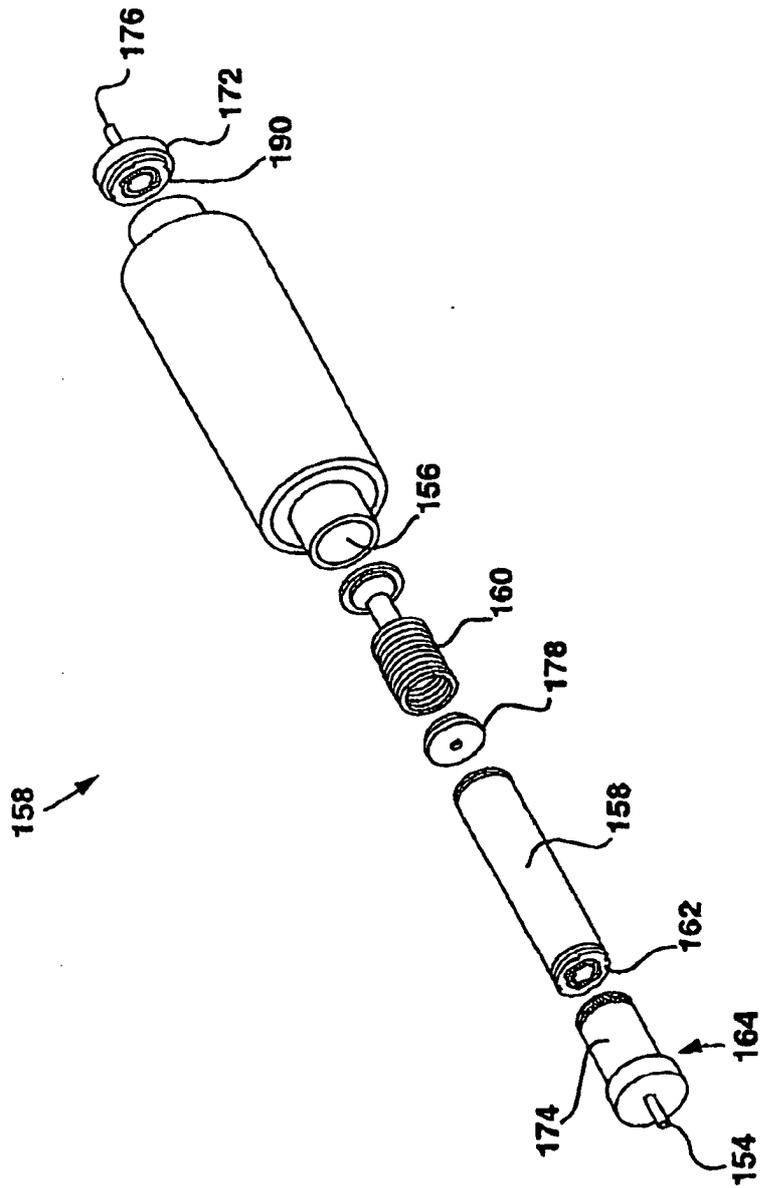
Figur 5



Figur 6



Figur 7



Figur 8

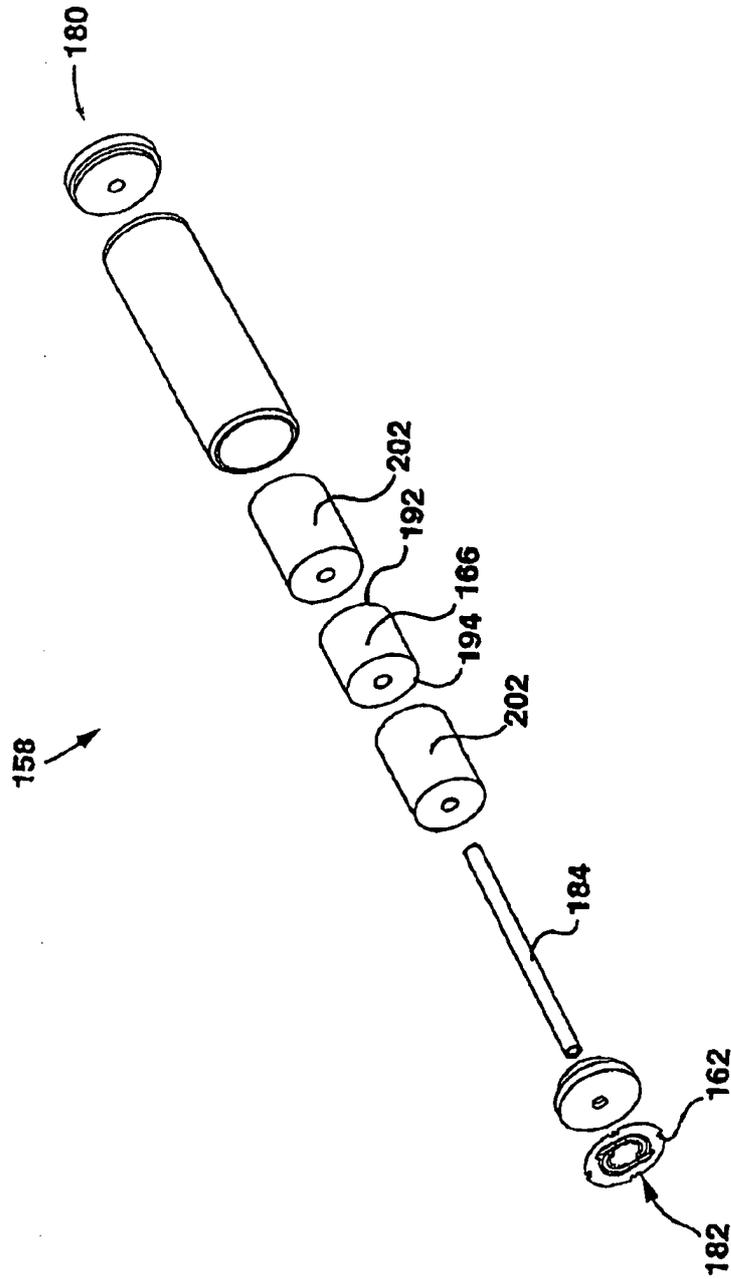
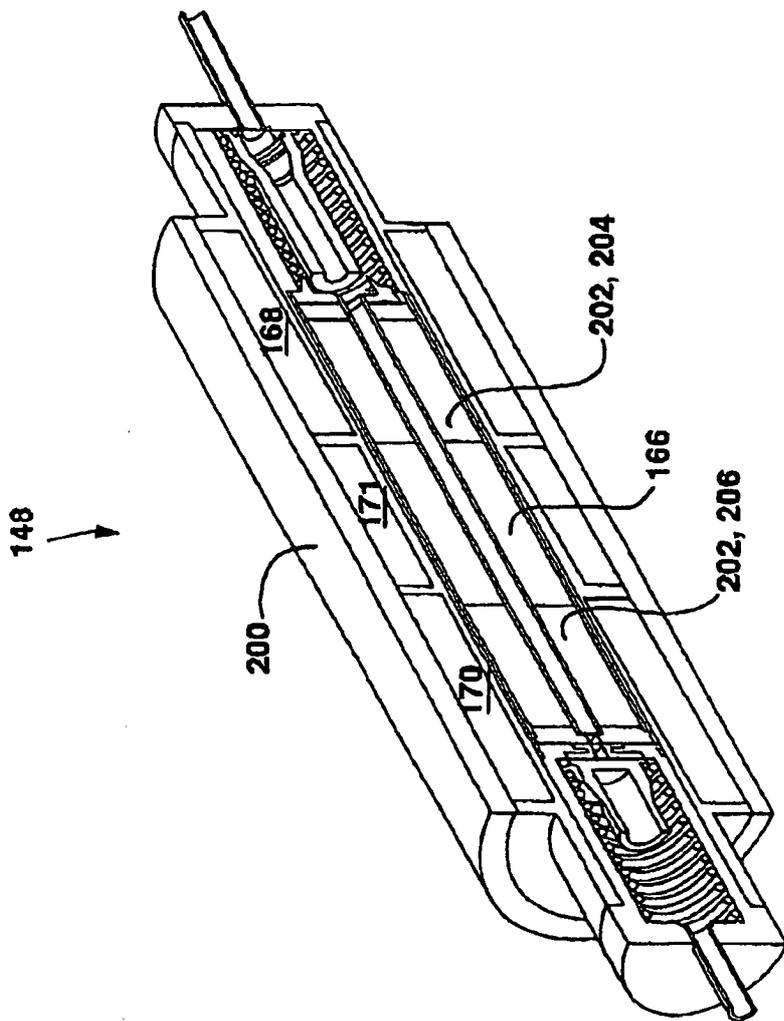
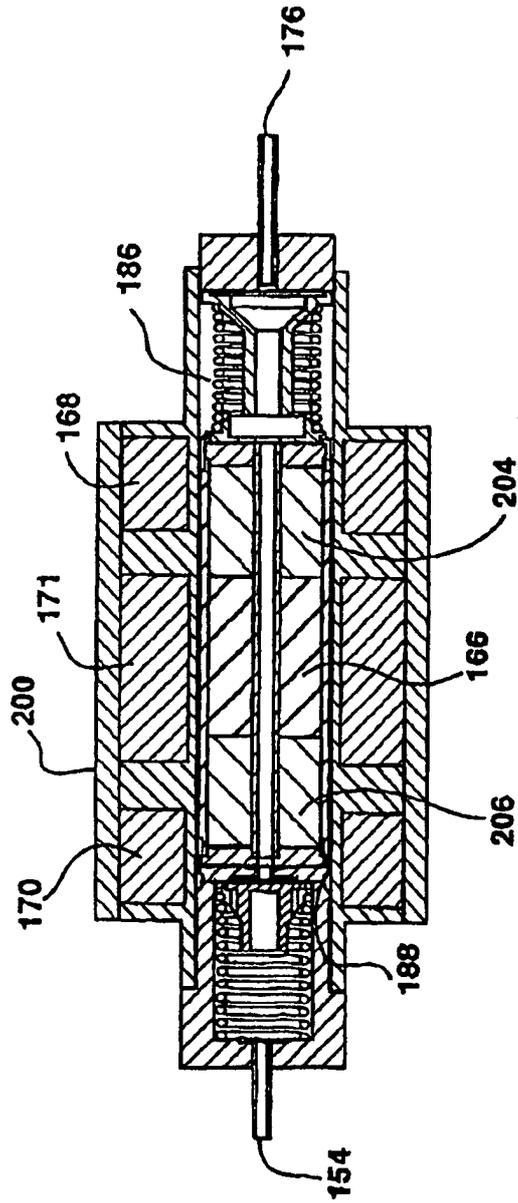


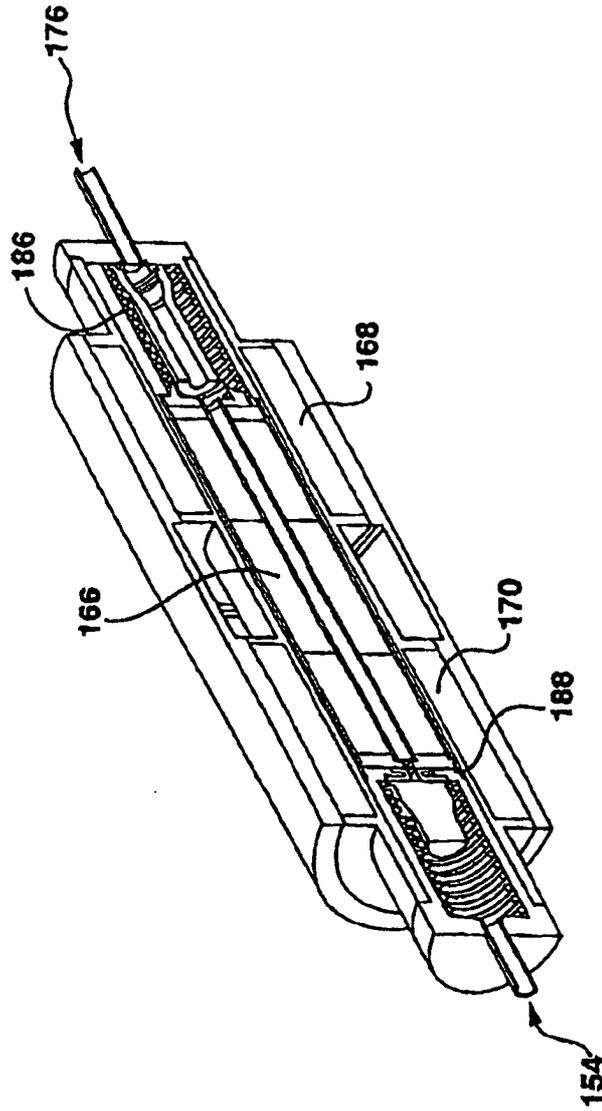
Figure 9



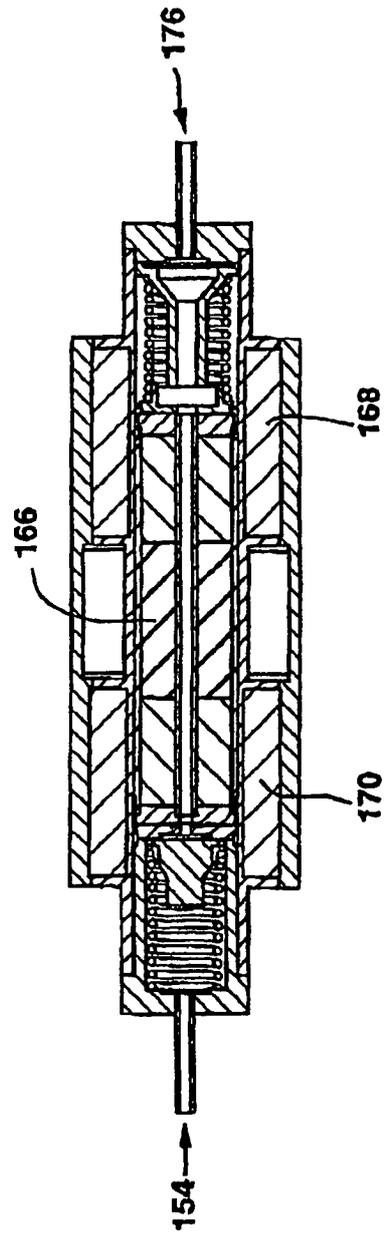
Figur 10



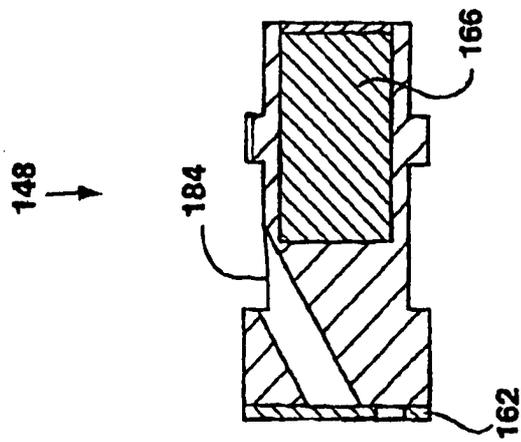
Figur 11



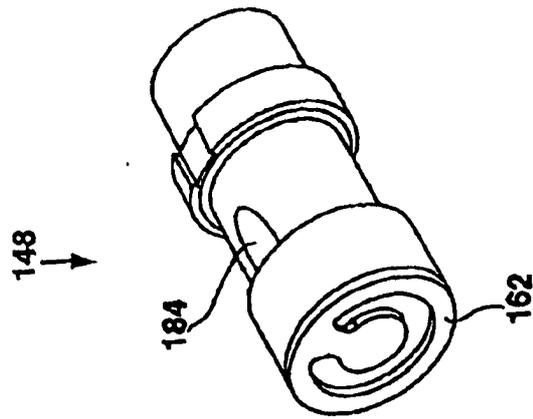
Figur 12



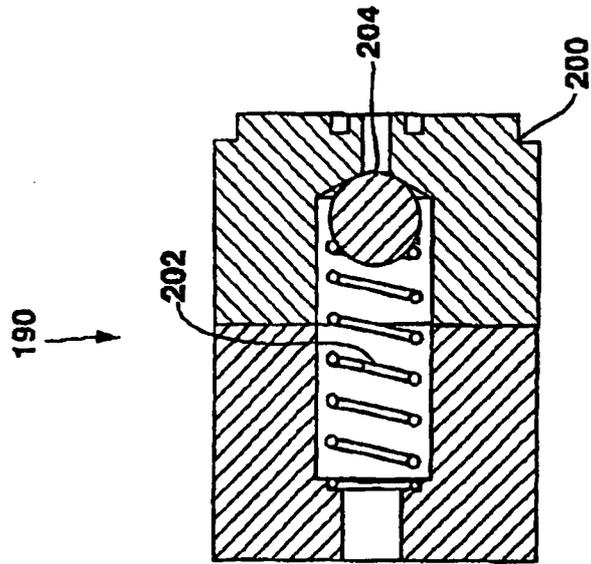
Figur 13



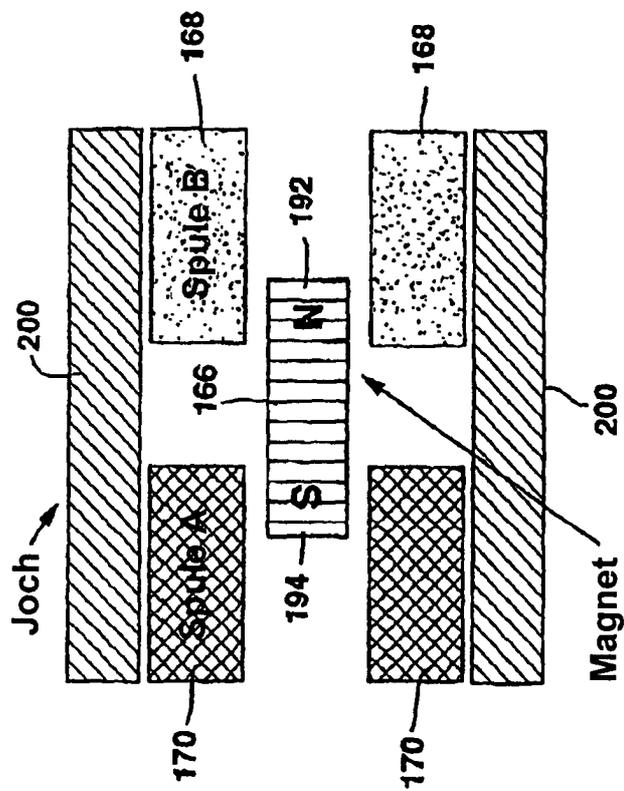
Figur 14a



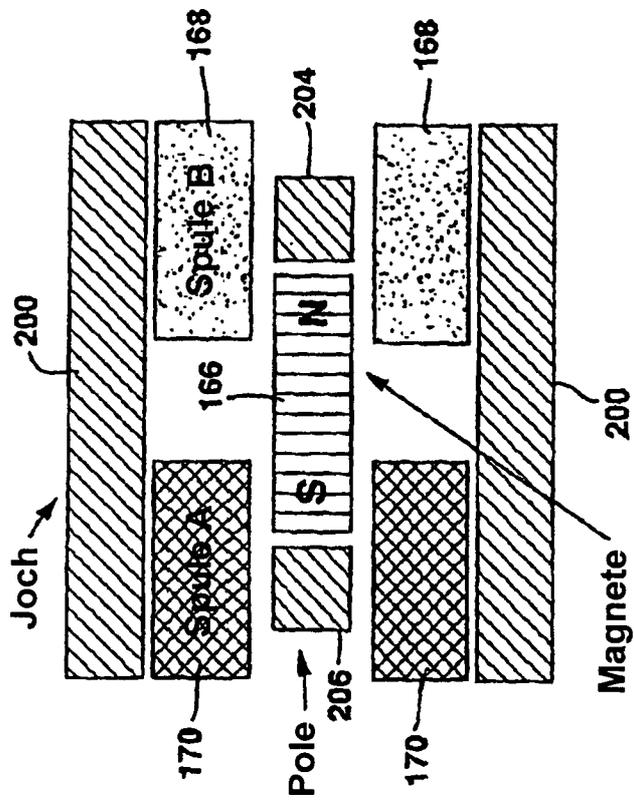
Figur 14b



Figur 15



Figur 16



Figur 17

Zwei Spulen und ein Magnet

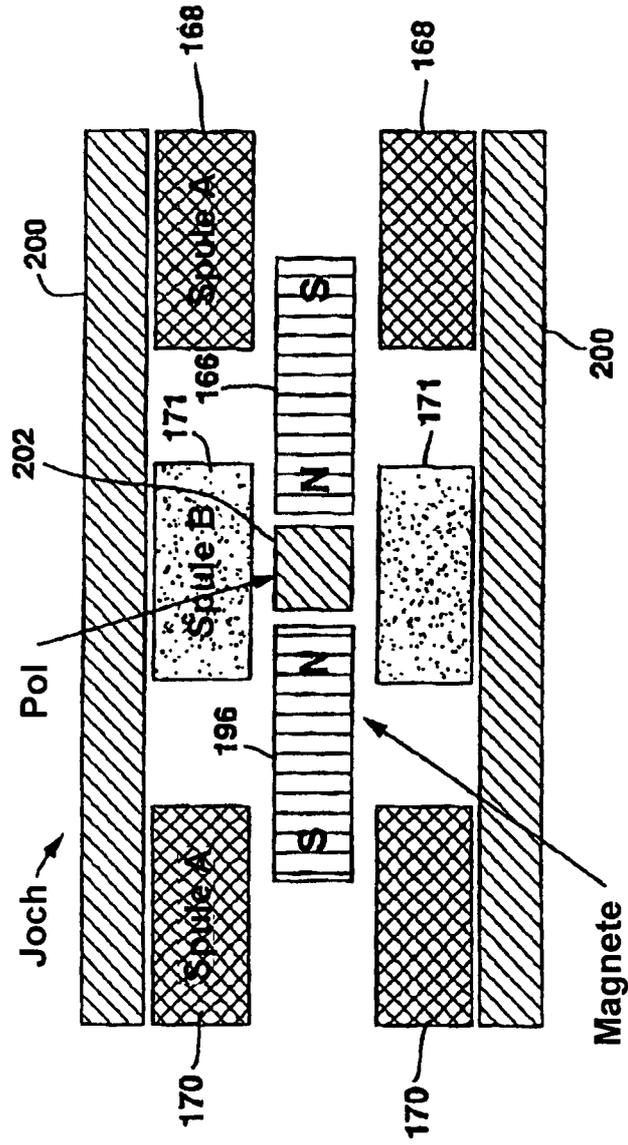
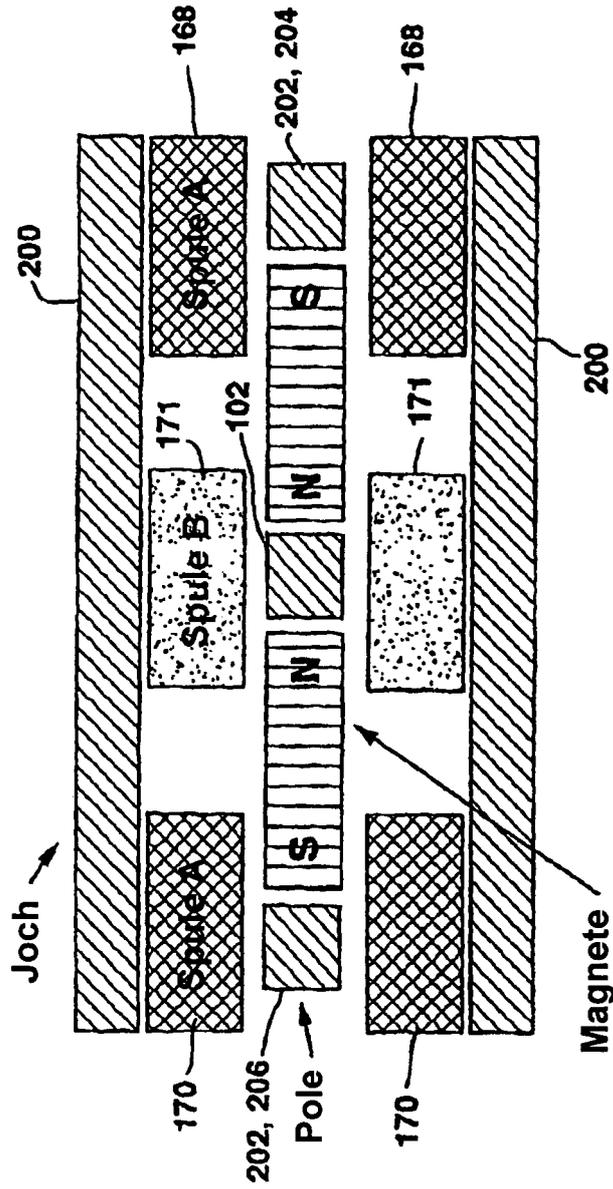
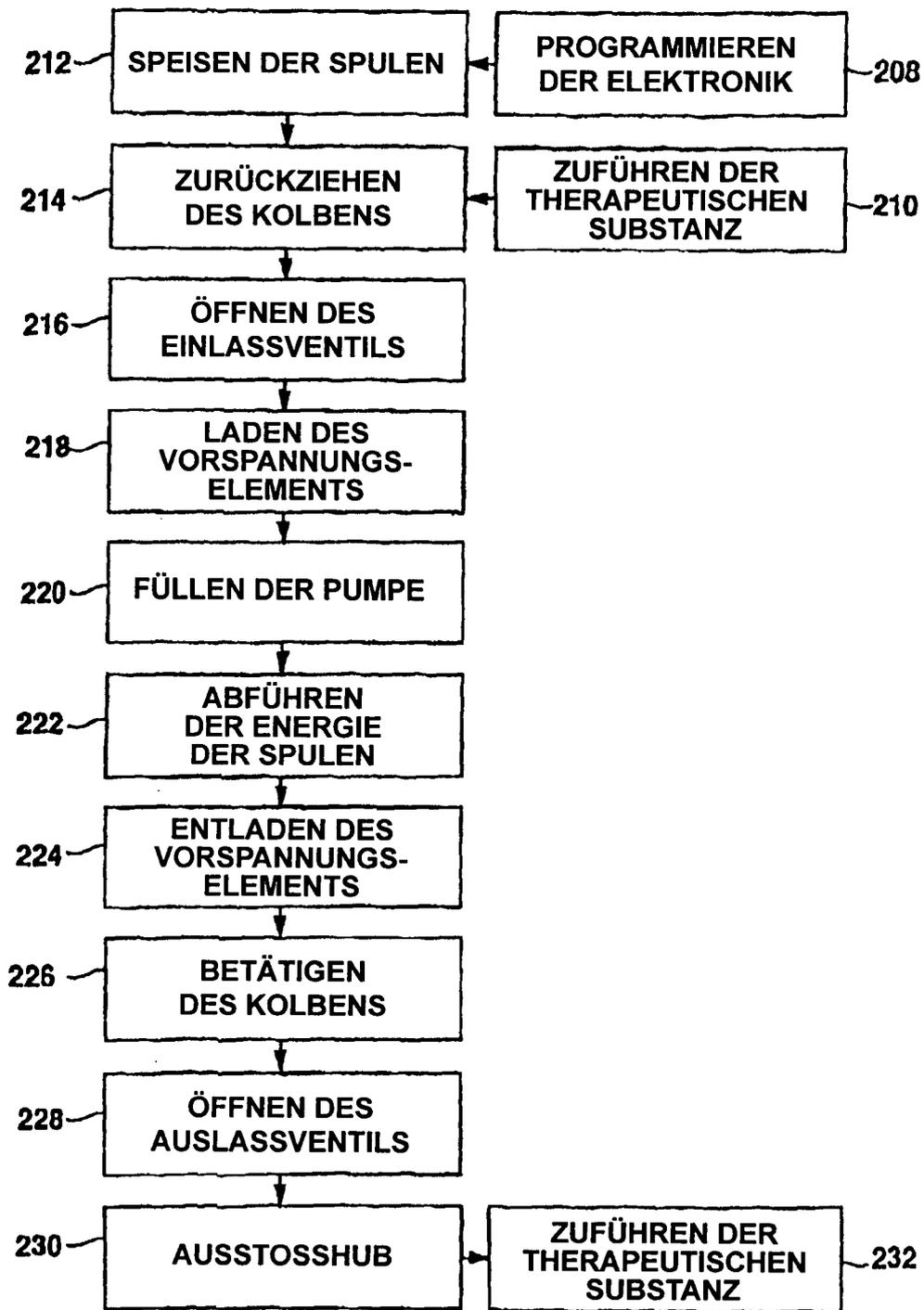


Figure 18

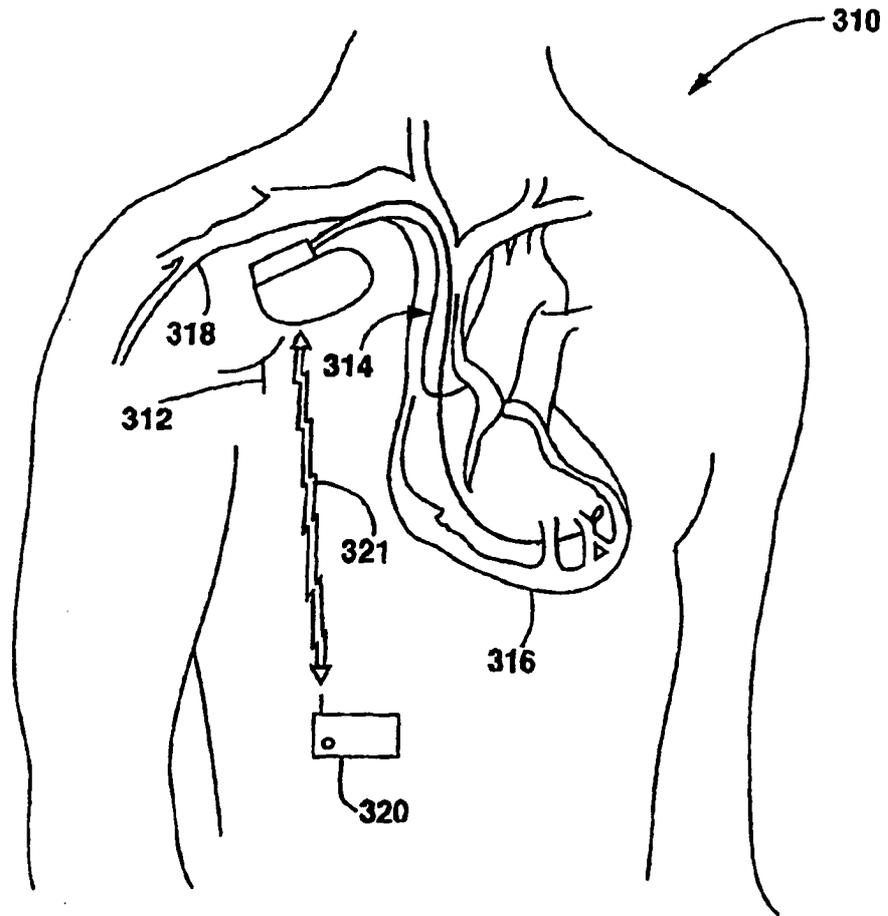


Figur 19

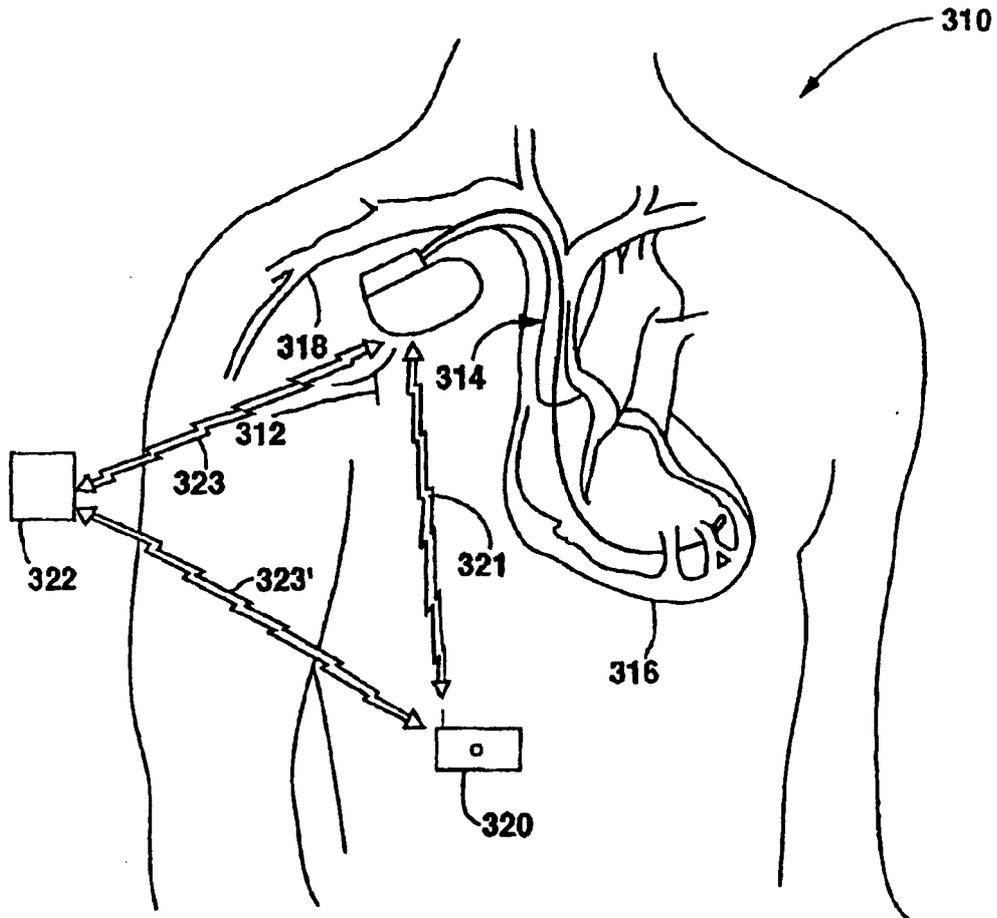
Drei Spulen und zwei Magnete



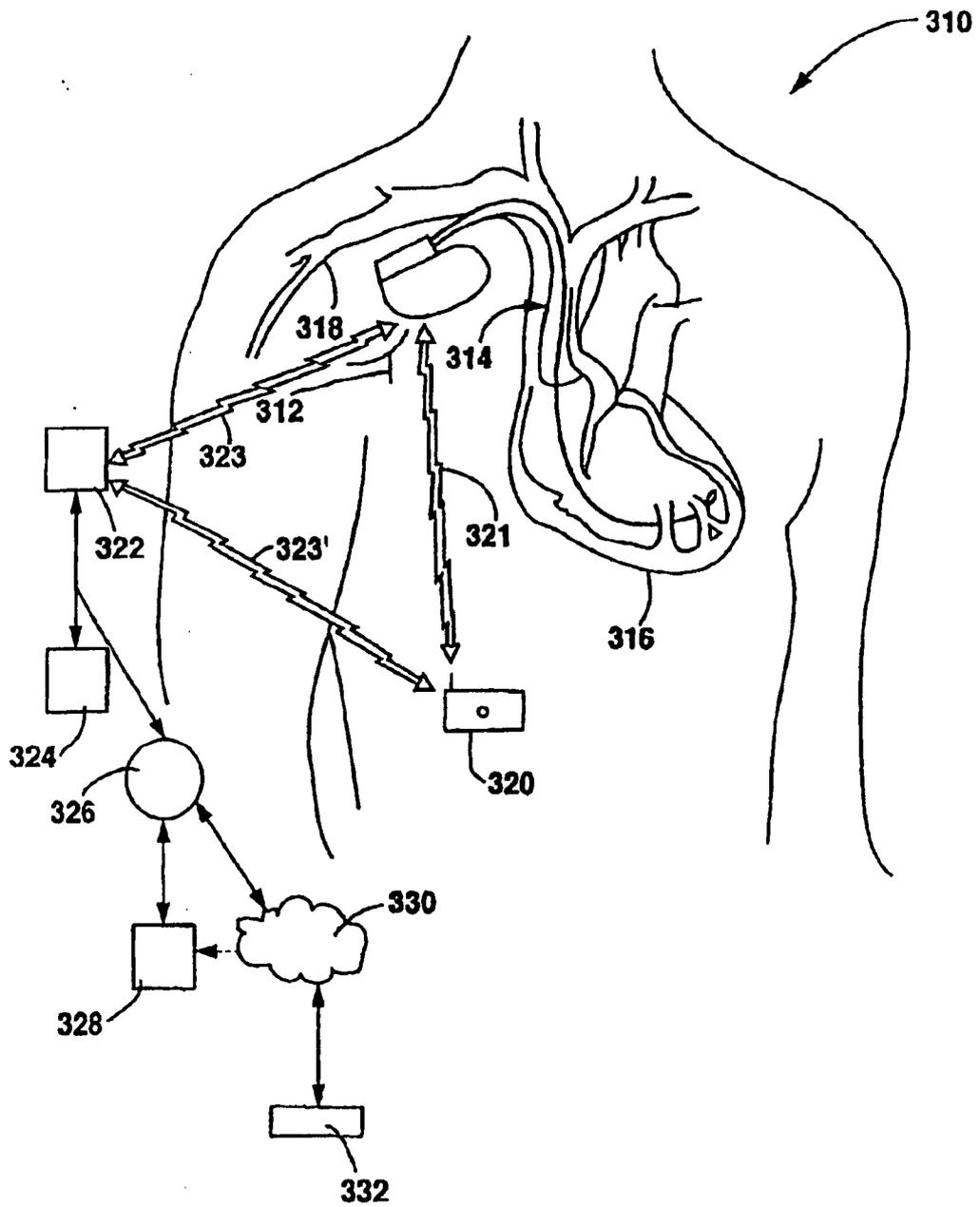
Figur 20



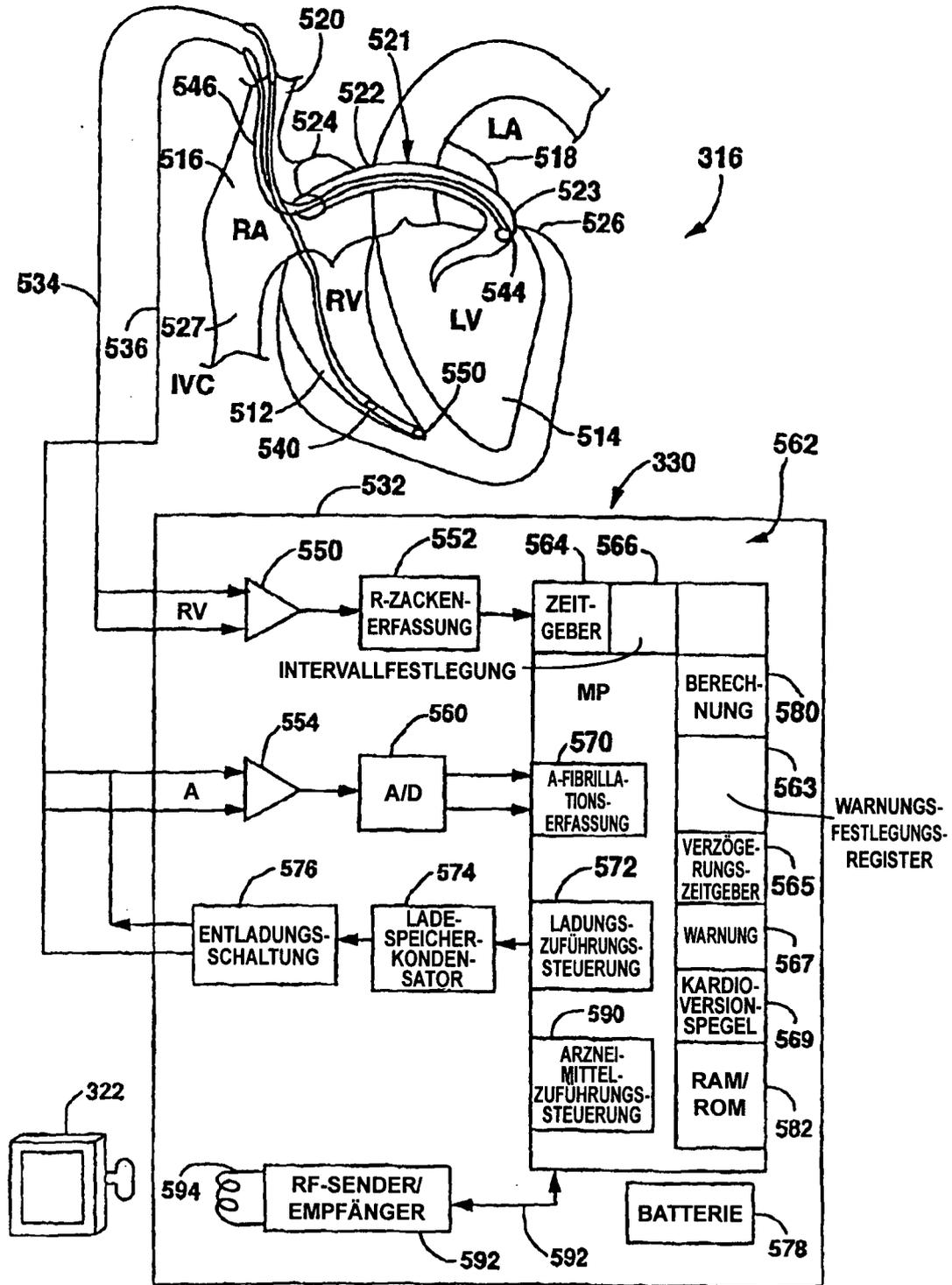
Figur 21



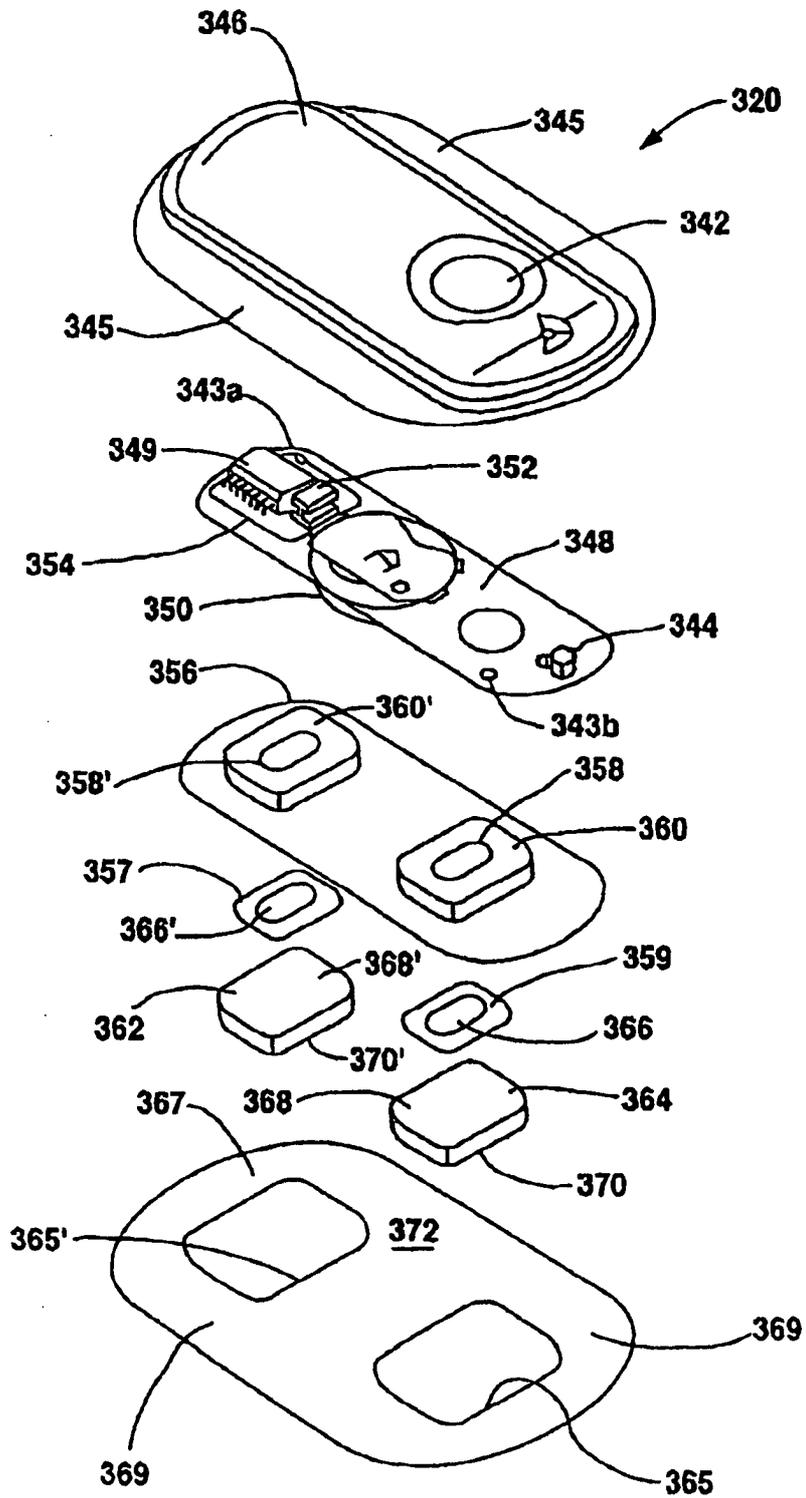
Figur 22



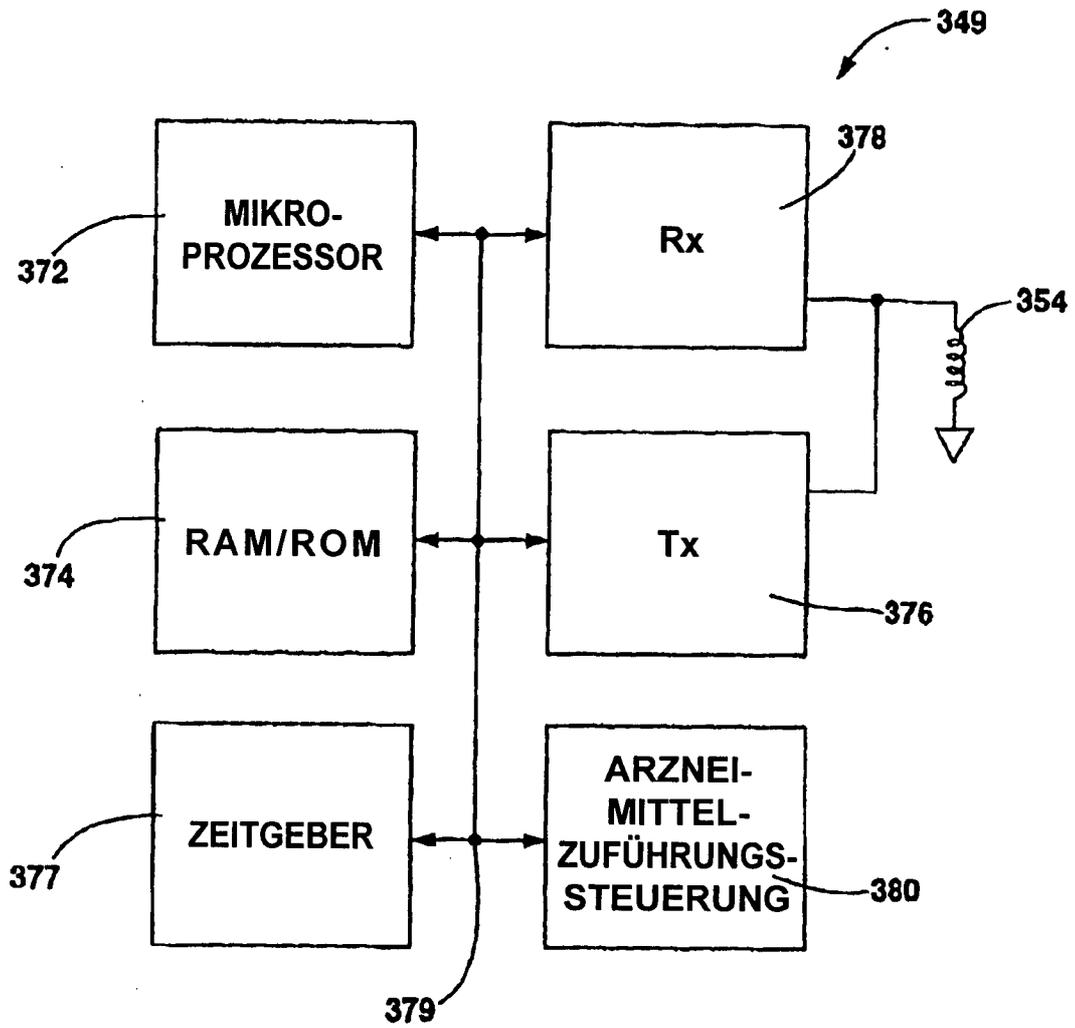
Figur 23



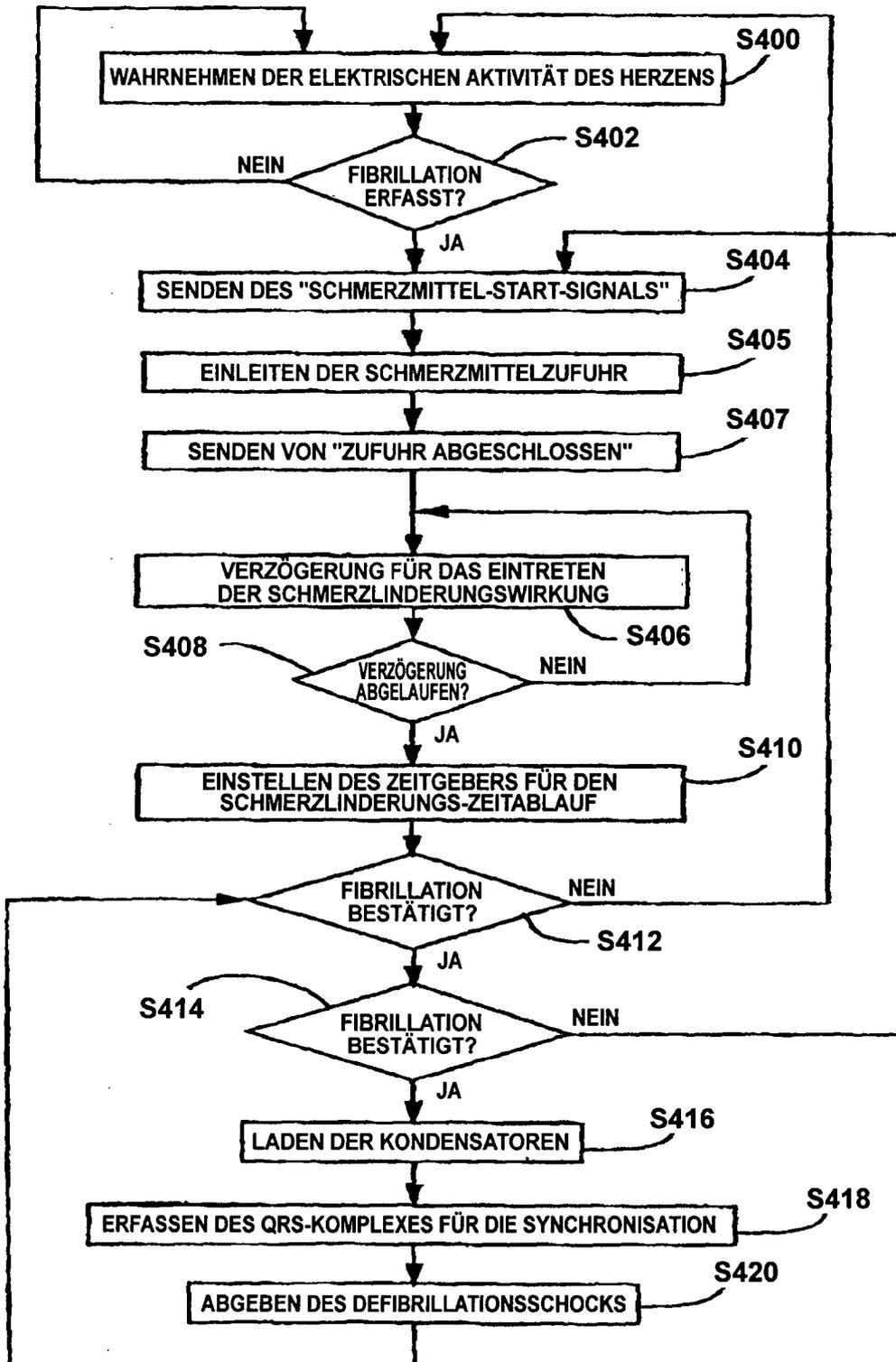
Figur 24



Figur 25



Figur 26



Figur 27